FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE

n° 905

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain GENS

né le 28 mars 1938 à Paris XIIè

—

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1966

—

## A PROPOS DE VINGT HUIT OPERES DIGESTIFS TRAITES EN POST-OPERATOIRE PAR LA NIALAMIDE INTRAVEINEUSE

—

Président : Mr. BAUMANN, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

# THÈSE

n°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain GENS

né le 28 mars 1938 à Paris XIIè

---

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

---

## A PROPOS DE VINGT HUIT OPERES DIGESTIFS TRAITES EN POST-OPERATOIRE PAR LA NIALAMIDE INTRAVEINEUSE

---

Président : Mr. BAUMANN, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

## I. — PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A.) |
| Anatomie et cytologie pathologiques | DELARUE (J.) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J.) |
| Bactériologie et virologie | TOURNIER (P.) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.-F.) |
| — | POLONOVSKI (J.) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | MALMEJAC (J.) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R.) |
| Biophysique médicale | BUGNARD (L.) |
| — | DOGNON (A.) |
| — | DJOURNO (A.) |
| Cancérologie médicale et sociale | DENOIX (P.) |
| Chimie pathologique | SCHAPIRA (G.) |
| Embryologie | TUCHMANN (H.) |
| Génétique fondamentale | LEJEUNE (J.) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | COURY (Ch.) |
| Histologie | GIROUD (A.) |
| Hygiène et médecine préventive | BOYER (J.) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H.) |
| Médecine légale | DEROBERT (L.) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R.) |
| Parasitologie | BRUMPT (L.-C.) |
| Pathologie chirurgicale | LAURENCE (G.) |
| — | KUSS (R.) |
| — | VERNE (J.-M.) |
| Pathologie exotique | N... |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.-P.) |
| Pathologie médicale | LAROCHE (Cl.) |
| — | BRICAIRE (H.) |
| — | PÉQUIGNOT (H.) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J.) |
| Pathologie et thérapeutique générales | N... |
| Pharmacologie | CHEYMOL (J.) |
| — | LEVY (Mlle J.) |
| Physiologie | BARGETON (D.) |
| — | PARROT (J.) |
| Physiologie et pathologie obstétricales | LEPAGE (F.) |
| Radiologie médicale | DESGREZ (H.) |

| | MM. |
|---|---|
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale | CAUCHOIX (J.) |
| Thérapeutique | CONTE (M.) |
| Thérapeutique appliquée | LAMOTTE (M.) |

b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Anatomie anthropologique | OLIVIER (G.) |
| Anatomie pathologique | NEZELOF (Ch.) |
| Bactériologie | BARBIER (P.) |
| Biochimie médicale | DESGREZ (P.) |
| | DREYFUS (J.-Cl.) |
| Biologie médicale | BOURLIÈRE (F.) |
| Histologie | COUJARD (R.) |
| Parasitologie | LARIVIÈRE (M.) |
| Pathologie expérimentale | LOEPER (J.) |
| | RICHET (G.) |
| Physiologie | DEJOURS (P.) |
| | ROUCAYROL (J.-Cl.) |
| | SCHERRER (J.) |
| Physique médicale | KELLERSHOHN (L.) |
| | GOUGEROT (L.) |
| | TUBIANA (M.) |
| Radiologie médicale | FISCHGOLD (H.) |

## 2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

| | | MM. |
|---|---|---|
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) | | REDON (H.) |
| Clinique cardiologique (Broussais) | | SOULIÉ (P.) |
| — — (Boucicaut) | | LENÈGRE (J.) |
| Cliniques chirurgicales | Beaujon | LORTAT-JACOB (J.-L.) |
| | — | N... |
| | Cochin | LEGER (L.) |
| | Hôtel-Dieu | PATEL (J.) |
| | Saint-Antoine | GOSSET (J.) |
| | Salpêtrière | SICARD (A.) |
| | Tenon | OLIVIER (Cl.) |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) | | MERLE d'AUBIGNÉ (R.) |
| — — — (Foch) | | PADOVANI (P.) |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) | | FÈVRE (M.) |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) | | DUBOST (Ch.) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) | | MATHEY (J.) |
| Clinique dermatologique (Saint-Louis) | | DUPERRAT (F.) |
| Clinique endocrinologique (Pitié) | | DECOURT (J.) |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) | | LAMY (M.) |
| Clinique gynécologique (Broca) | | HUGUIER (J.) |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) | | DEGOS (R.) |
| Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) | | TURPIN (R.) |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) | | MOLLARET (P.) |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) | | DELAY (J.) |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker) | | HAMBURGER (J.) |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) | | BERNARD (J.) |
| Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) | | CASTAIGNE (P.) |
| Cliniques médicales | Bicêtre | DEPARIS (M.) |
| | Broussais | MILLIEZ (P.) |
| | Cochin | BROUET (G.) |
| | Hôtel-Dieu | BARIÉTY (M.) |
| | Lariboisière | SÈZE (S. de) |
| | Pitié | DREYFUS (G.) |
| | Saint-Antoine | KOURILSKY (R.) |
| | Saint-Antoine | BOUDIN (G.) |

| | MM. |
|---|---|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) | DEBRAY (Ch.) |
| Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) | MARIE (J.) |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) | JUSTIN-BESANÇON (L.) |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) | DEROT (M.) |
| Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) | DAVID (M.) |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) | GARCIN (R.) |
| Cliniques obstétricales — Baudelocque | LACOMME (M.) |
| Cliniques obstétricales — Saint-Antoine | MERGER (R.) |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) | VARANGOT (J.) |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) | OFFRET (G.) |
| — — (Cochin) | BREGEAT (P.) |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) | AUBRY (M.) |
| Clinique de pédiatrie | MOZZICONACCI (P.) |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) | THIEFFRY (S.) |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) | BERNARD (E.) |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) | MICHAUX (L.) |
| Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) | COSTE (F.) |
| Clinique stomatologique (Salpêtrière) | DECHAUME (M.) |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) | ROUX (M.) |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) | LEMAIRE (A.) |
| Clinique toxicologique | GAULTIER (M.) |
| Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) | JUDET (R.) |
| Clinique urologique (Cochin) | ABOULKER (P.) |
| — — (Necker) | COUVELAIRE (R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) | LAPLANE (R.) |
| Séméiologie médicale (A. Chantin) | DOMART (A.) |
| — — (Lariboisière) | BOUVRAIN (Y.) |
| — — (Pitié) | RAMBERT (P.) |
| — — (Rothschild) | WOLFROMM (R.) |
| Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) | POILLEUX (F.) |

b) Professeurs à titre personnel :

| | |
|---|---|
| Hématologie | ANDRÉ (R.) |
| | BOUSSER (J.) |
| Hydrologie et climatologie | GIBERTON (A.) |
| Maladies infectieuses | BASTIN (R.) |
| Médecine | AZERAD (E.) |
| | BOUR (H.) |
| | CABROL (Ch.) |
| | GROSSIORD (A.) |
| | LAMBLING (A.) |
| | LAUNAY (Cl.) |
| | PAYET (M.) |
| | PERRAULT (M.) |
| | SIGUIER (F |
| | WORMS (R.) |
| Neuro-chirurgie | LE BEAU (J.) |
| Neurologie | LHERMITTE F. |
| Neuro-psychiatrie | PICHOT (P.) |
| Oto-Rhino-Laryngologie | MADURO (R.) |
| Pédiatrie | POLONOVSKI (Cl.) |
| | ROYER (P.) |
| Pneumo-Phtisiologie | KREIS (B.) |
| | MEYER (A.) |
| Rhumatologie | DELBARRE (F.) |

## II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie pathologique | GOUYGOU (Ch.) |
| Anesthésiologie | VOURC'H (G.) |
| Bactériologie | CHRISTOL (D.) |
| Biochimie médicale | CARTIER (P.)<br>GONNARD (P.) |
| Biologie médicale | HARTMANN (L.) |
| Hématologie | BILSKI-PASQUIER (G.) |
| Maladies infectieuses | DUPONT (V.) |
| Physique médicale | COURSAGET (J.)<br>GREMY (F.) |
| Physiologie | GIRARD (Fr.) |
| Stomatologie | CHAPUT (Mme A.) |
| Thérapeutique | CHASSAGNE (P.) |

## III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

| | |
|---|---|
| Bactériologie | HAUDUROY (P.) Pr. s. ch |
| Pathologie chirurgicale | RUDLER (J.) Pr. s. ch. |

## IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

| | |
|---|---|
| Statistique médicale et épidémiologique | SCHWARTZ (D.) |

---

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté | M. LENA (J.) |
| Conseillers administratifs | Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine | M. le Docteur HAHN (A.) |
| Conservateurs | Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),<br>LE NOIR (G.), |
| Bibliothécaires | Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),<br>Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.) |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A mes Parents,

A mes Beaux Parents

A ma Femme et mes Enfants

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0037

A Monsieur le Professeur BAUMANN

Professeur de Cliniques Chirurgicale à l'Hôpital BEAUJON
Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Chirurgie

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

A Monsieur le Professeur ROUX

Professeur de Clinique Thérapeutique Chirurgicale
à l'Hôpital de Vaugirard

qui nous a permis de mener à
bien notre expérimentation dans
son service.

# INTRODUCTION

Depuis sept ans le Nialamide est l'un des premiers inhibiteurs de la mano-amino-oxydase utilisé avec succès dans des domaines très différents de la pathologie. A côté de son action pharmacologique intéressant le métabolisme des catécholamines, il a montré des propriétés étrangères à son activité anti-mono-amino-oxydasique extrèmement intéressantes, notamment des propriétés analgésiques puissantes.

C'est avant tout en psychiatrie que ses succès thérapeutiques sont les plus connus, ses propriétés antidépressives certaines, son action de stimulant général de l'organisme alliée à un pouvoir antalgique puissant, ont donné des résultats très satisfaisants tant en chirurgie urinaire, cardiaque, vasculaire, plastique qu'en cancérologie.

Il nous a semblé intéressant de faire bénéficier les gros opérés digestifs d'un traitement par la Nialamide, les différentes propriétés du produit nous ayant paru susceptibles de répondre aux problèmes posés par les soins post-opératoires des malades ayant subi une intervention thoracique ou abdominale majeure.

Ces malades, du fait même de leur affection : cancer de l'oesophage, ulcère gastro-duodénal, sont très souvent malgré une réanimation correcte, fatigués, dénutris, déprimés et, à leur réveil, en proie à des douleurs intenses dont la répercussion néfaste sur leurs fonctions respiratoires n'est plus à démontrer.

La coopération de tels malades ainsi que l'amélioration rapide de leur état nutritionnel sont des facteurs indispensables à leur guérison.

Nous nous proposons de rapporter vingt huit observations de malades ayant subi une intervention, soit par voie thoracique soit par voie abdominale haute, traités en post-opératoire par le Nialamide parentéral.

Nous tenons à préciser dans cette introduction que nous n'ignorons pas tous les dangers relatifs à l'emploi du Nialamide, dangers qui furent largement commentés par de nombreux articles et publications récents. Notre expérimentation hospitalière, avec tout ce que cela comporte de surveillance attentive, n'en a été que plus prudente, et contrôlée avec plus de rigueur, justifiant ainsi l'intérêt d'un protocole expérimental précis et détaillé.

Nous envisagerons donc dans notre étude :

- les différents domaines dans lesquels le Nialamide a été utilisé et les résultats obtenus,
- les propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques du produit,
- le protocole expérimental présidant au choix des sujets, des interventions, des doses et voies d'administration,
- une étude succincte de chacune des vingt-huit observations colligées,

Une analyse des résultats obtenus, enfin les conclusions qui ressortent de cette étude et l'application pratique éventuelle d'un tel traitement.

oOo

# PHARMACOLOGIE

- - - - -

La Nialamide est un des nombreux I.M.A.O. découverts ces dernières années. Elle possède donc des propriétés propres à cette série de drogues, mais aussi des effets particuliers intéressants, dont le mécanisme d'action reste encore bien mystérieux.

Nous étudierons donc dans ce chapitre :

1 - Le mécanisme d'action des I.M.A.O., leur rôle dans le métabolisme des catécholamines,

2 - Le mode d'action particulier de la Nialamide, propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques.

- - -

## I - MECANISME D'ACTION DES I.M.A.O.

Bien que l'inhibition de la M.A.O. constitue la propriété la mieux étudiée des médicaments qui nous intéressent ici, et qu'elle leur serve de désignation ("les inhibiteurs de la M.A.O.") il faut relever que leur mécanisme d'action n'a jamais été entièrement élucidé. De plus, l'incertitude s'accroît lorsqu'on se rend compte que le rôle dans le métabolisme humain de l'enzyme inhibé (la M.A.O.) est également mal précisé.

La M.A.O. n'est pas un enzyme simple, mais une série d'enzymes différents. Il serait donc plus correct de parler de l'activité de la M.A.O. que de la M.A.O. elle-même. Ces enzymes sont largement distribués dans

les tissus de mammifères, en particulier le foie, les reins, les poumons, le tissu nerveux, les surrénales, le coeur mais aussi dans l'endothélium vasculaire. Quand les enzymes en cause sont inhibés, on observe une accumulation des formes actives de monoamines endogènes dont les plus importantes sont les catécholamines (l'adrénaline, la noradrénaline, la tryptamine, et la dopamine) la sérotonine, et l'histamine.

En physiologie, la dégradation des catécholamines majeures (adrénaline et noradrénaline) ne dépend pas uniquement de la M.A.O. La monoamino-oxydase joue un rôle plus important dans la dégradation de la sérotonine. Plusieurs travaux ont envisagé l'action des I.M.A.O. sur les métabolites de la sérotonine mais il reste à élucider de nombreuses étapes du métabolisme de cette dernière.

On a beaucoup recherché le mode d'action des I.M.A.O. Les plus connus de ceux qui ont été utilisés jusqu'à présent sont tous des dérivés de l'hydrazine. La plupart des auteurs pensent que l'activité inhibitrice de ces produits sur la M.A.O. est du au radical Hydrazine, tandis que les groupes tels que les dérivés de l'Isonicotinoyl agissent comme transporteurs aux différents tissus.

Un autre point discuté parmi les auteurs se trouve être les relations entre l'activité inhibitrice de la M.A.O. et les effets secondaires. Quelques uns, tels que SCHNEIDER, pensent que l'inhibition elle-même n'est pas nécessairement la cause des effets secondaires et qu'en modifiant la structure chimique des dérivés actifs de l'Hydrazine, on pourrait arriver à des produits beaucoup moins toxiques sans diminuer pour autant leur activité inhibitrice, d'autres chercheurs, tels que ZELLER, sont de l'avis contraire.

En résumé, nous pouvons dire que le groupe Hydrazine est responsable de l'inhibition de l'activité de la M.A.O. et que cette inhibition est peut être responsable de certains effets secondaires.

Il reste à résoudre une question capitale : de quelle façon ces substances produisent-elles leurs effets thérapeutiques ? Parmi les diverses hypothèses qui ont été avancées, nous vous proposons le schéma de HEROLD et J. CAHN sur le mécanisme d'action des I.M.A.O.

"Leur incidence est mitochondriale. Conjointement à l'inhibition de la M.A.O. s'élabore un mécanisme par lequel le taux en DPN baisse et l'oxydation du DPN H est inhibée, ceci en fonction des doses utilisées et de l'augmentation des taux en sérotonine, en noradrénaline et en GABA du cerveau, en sérotonine et en noradrénaline du foie et du coeur.

Cette réduction du taux en DPN comme l'accumulation relative de sa forme réduite qui prédomine, conduit à orienter le Glucose hors de la voie d'Emden-Meyerhof, Krebs vers la voie des pentoses. Cette voie oxydative directe conduit à la réduction de TPN en TPN H nécessaire à l'hydroxylation du tryptophane et de la phényl-alanine. Mais de plus, cette orientation qui amène un rapport élevé TPN.H / TPN favorise la synthèse du malate et assure l'entretien du cycle de Krebs. A ce stade, ou bien le cycle de Krebs fonctionne normalement et l'on passe du malate à l'oxaloacétate avec formation de DPN,H puis à l'acide citrique etc.... ou bien à partir du malate en présence de TPN, on obtient de l'oxaloacétate et du TPN.H puis à nouveau du pyruvate par l'intermédiaire du phosphoénol-pyruvate ou par simple décarboxylation.

La réduction du TPN permet aussi la lipogénèse qu'on constate expérimentalement et cliniquement sous l'action des I.M.A.O. Pour des besoins énergétiques la lipolyse fournit des acides gras libres non estérifiés, ceux-ci sont brûlés dans le cycle de Krebs où ils entrent au niveau du citrate mais en présence d'oxaloacétate.

Ainsi se trouve constitué un système qui,en dépit d'un dysfonctionnement du cycle de Krebs qui résulterait de la réduction du taux en DPN et de l'inhibition relative de son oxydation, permettrait à partir du Glucose-6- Phosphate dans la voie des pentoses et de la synthèse du malate puis de

l'oxaloacétate, d'assurer par là le fonctionnement du cycle de Krebs.

L'inhibition de l'oxydation du GABA paraît une conséquence d'un appauvrissement en - cétoglutarate et assure le maintien d'une disponibilité en glutamate, c'est ainsi qu'uniquement à faibles doses les I.M.A.O. s'opposent à l'hyperammoniémie au Chlorure d'ammonium.

... Ainsi l'inhibition de la mono-amine-oxydase se trouve intégrée dans un ensemble de séquences biochimiques et n'est plus seulement une propriété pharmacologique commune à un certain nombre de drogues.

... L'action de ces drogues dans les états dépressifs peut s'expliquer par le fait que ceux-ci résultent d'un épuisement métabolique provoqué par des agressions répétées et entretenues. Dans ces conditions, l'augmentation du taux cérébral en GABA et l'action découplante peuvent stopper ce processus d'épuisement. De plus, l'introduction dans la voie des pentoses du glucose - 6-phosphate va favoriser la synthèse d'acides gras et celle-ci sera d'autant plus aisée que l'apport en glucides étant normal, le TPN H indispensable se trouve enquantité largement suffisante. L'acétyl COA nécessaire aux besoins énergétiques est fourni par les acides gras. L'acide oxaloacétique nécessaire au bon fonctionnement du cycle de Krebs est "néoformé" par carboxylation de l'acide pyruvique, on ne peut donc envisager une carence en oxaloacétate qui vienne entraver l'indroduction de radicaux acétyl dans le cycle citrique.

La même schématisation peut s'appliquer au traitement de l'angine de poitrine.

... L'étude du temps de survie du coeur chez la souris curarisée, pré-traitée par différents inhibiteurs de la M.A.O. revèle que ce temps est plus réduit encore que chez les témoins par le 2, 4 DPN, dont on connait les effets antagonistes à l'égard du rôle de l'oxaloacétate. Les effets de la thyroxine sont complètement supprimés, il s'ensuit que les I.M.A.O. produisent un effet d'épargne en oxygène et que sous l'action de ces corps, le transport des électrons peut être assuré par le TPN.H Citochrome-C-réductase.

En présence d'adrénaline, le temps de survie du coeur est significativement augmenté par les IM.A.O., on sait que l'adrénaline déplace les acides gras libres non estérifiés des dépôts graisseux et que cet effet est potentialisé par les I.M.A.O. qui assurent ainsi au myocarde une source énergétique qui évite pendant un temps le recours à l'utilisation du glycogène myocardique".

Pour expliquer les effets analgésiques de certains I.M.A.O., deux facteurs semblent agir conjointement en accord avec le schéma de HEROLD et J. CAHN.

1 - par réduction des besoins d'oxygène,

2 - par élévation du ceuil de la douleur.

Ce dernier facteur, pour certains auteurs, se situerait au niveau des récepteurs périphériques de la perception de la douleur, pour d'autres tels que MASTERS, l'élévation de la douleur serait d'origine centrale.

## II - LE MODE D'ACTION PARTICULIER DE LA NIALAMIDE : PROPRIETES PHYSIQUES, CHIMIQUES, PHARMACOLOGIQUES

La Nialamide, étant un IMAO tout ce qui vient d'être dit sur les I.M.A.O. en général est valable pour ce produit.

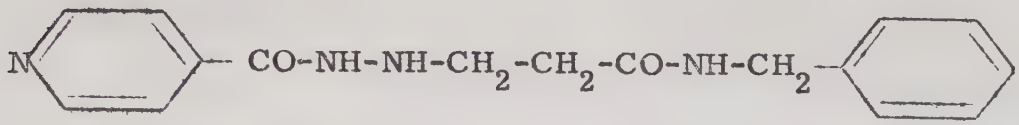
On s'efforce de produire des médicaments qui agissent électivement sur tel ou tel tissu, ainsi, dans le traitement de l'angine de poitrine, on souhaite un produit qui atteigne une concentration élevée dans le Myocarde, tandis que, dans les cas d'états dépressifs on recherche une concentration élevée dans le cerveau. C'est principalement le cas de la Nialamide qui possède une action élective au niveau du système nerveux central.

- Caractèristiques physico-chimiques :

La Nialamide (P.1133) ou Pyridinyl-1 phényl-8 dioxo-1,6 triaza-2,3,7 octane répond à la formule brute suivante :

$C_{16} H_{18} O_2 N_4 = 298,3$

Sa formule développée montre sa parenté avec d'autres substances de la série des hydrazides, la Nialamide est en effet une (benzyl-carbamoyl éthyl) hydrazide de l'acide isonicotinique.




La Nialamide se présente comme une poudre blanche, microcristalline, de saveur légèrement amère, peu soluble dans l'eau. Dans la forme parentérale qui nous intéresse ici, la Nialamide est sous forme de chlorhydrate à diluer dans une solution de chlorure de sodium isotonique.

- Propriétés pharmacologiques :

1 - Etude de l'inhibition de la M.A.O.

In vitro K.F. FINGER détermine l'influence de solutions de Nialamide à diverses concentrations sur l'activité mono-amino-oxydasique de broyats de cerveau de lapin. Le substrat utilisé est la sérotonine ou 5-HT

Il obtient les résultats suivants :

| Nialamide Molécules/litre | Sérotonine métabolisée mg/30mm | Pourcentage d'inhibition |
|---|---|---|
| $I \times 10^{3}$ | 0 | 100 |
| $5 \times 10^{-4}$ | 0 | 100 |
| $I \times 10^{-4}$ | 2 | 94 |
| $5 \times 10^{-5}$ | 14 | 56 |
| $I \times 10^{-5}$ | 29 | 10 |
| 0 | 32 | -- |

SCHNEIDER et coll. toujours in vitro comparent cette inhibition à celle de l'iproniazide. Cette comparaison met en évidence l'activité supérieure de la Nialamide.

Les études in vivo sur les tissus cérébraux du chien (ROWE et coll) montrent que les teneurs en sérotonine et noradrénaline du cerveau furent augmentées considérablement.

2 - Action antidépressive :

L'influence de la Nialamide sur la dépression réserpinique fut étudiée chez la souris et chez le rat. On peut conclure avec ROWE et coll. que la Nilamide exerce une action antagoniste nette vis à vis des effets inhibiteurs provoqués par la réserpine sur le système nerveux central. La dose active paraît être de 5 mg/kg mais l'antagonisme est surtout net après l'injection de doses de Nialamide 2 à 4 fois supérieures à la dose de réserpine injectée.

3 - Action de la Nialamide sur le comportement général :

Etudiée chez le rat, le chien et le chat, l'administration intra-péritonéale de Nialamide à raison de 20 mg/kg chez ces différents animaux, ne montre que de très faibles effets sur le comportement général de l'animal normal.

4 - Action cardiovasculaire :

La dose de 20 mg/kg de Nialamide produit une vasodilatation coronaire intense et assez durable, avec forte augmentation de la teneur en oxygène du sang veineux coronaire. Cette dose n'entraîne qu'une faible chute de tension.

5 - Action sur le rein et sur la nutrition :

La Nialamide ne manifeste aucun retentissement sur la fonction rénale, on note par contre une tendance à une stimulation de l'appétit et à une prise de poids sensible.

6 - Etude de la toxicité :

a) - Toxicité aiguë : chez le rat et la souris par voie orale et intrapéritonéale.

| | voie orale : DL - 50 | voie intrapéritonéale : DL - 50 |
|---|---|---|
| RAT | 1.700 mg/kg | 760 mg/kg |
| SOURIS | 1.000 mg/kg | 742 mg/kg |

Aux doses toxiques, on observe une activité motrice et une dépression respiratoire.

b) - Toxicité subaiguë et chronique : chez le singe, l'administration orale prolongée (trois mois) allant jusqu'à 100 milligrammes par kilogramme et par jour de Nialamide ne produit aucun trouble pathologique cliniquement décelable. Sur les animaux sacrifiés, aucune anomalie anatomique ou histologique ne fut mise en évidence. Chez le chien à la dose de 60 mg/kg on ne constate au bout de 6mois aucun signe de toxicité hépatique.

Bien que les mécanismes d'action chimique et biologique de la Nialamide soient encore imparfaitement élucidés, ses activités anti-mono-amino-oxydasiques sont susceptibles d'applications thérapeutiques intéressantes et étendues en raison de sa très faible toxicité.

oOo

## ESSAIS ANTERIEURS

Il n'est pas question de refaire dans ce chapitre toute une bibliographie concernant tous les essais antérieurs effectués avec la Nialamide; il s'agit simplement de rappeler les travaux les plus significatifs concernant les activités du produit qui nous intéressent ici, à savoir :

- son activité thymo-analeptique en psychiatrie,
- ses propriétés analgésiques notamment dans les cas de douleurs rebelles aux antalgiques habituels.
- son pouvoir de stimulant général de l'état nutritionnel du malade.

Nous ne ferons que citer son emploi en cardiologie dans le traitement de la douleur angineuse.

C'est sur le plan psychiatrique que les premiers essais eurent lieu, et obtinrent les résultats les plus satisfaisants. Ce sont essentiellement les expérimentations récentes de la Nialamide administrée par voie parentérale qui retiendront notre attention.

Les premiers expérimentateurs utilisèrent la voie buccale et une posologie de 75 à 100 mg par jour, ces doses nous paraissent aujourd'hui bien faibles, néanmoins, les résultats, sans être spectaculaires, furent dans l'ensemble favorables. Tous les auteurs nòtèrent un temps de latence assez long, de 4 à 10 jours avant d'enregistrer les premiers effets.

SAMELA ACQUAVIVA (1961) administra à 30 sujets dans un état de dépression grave, 100 mg par jour de Nialamide per os. Il conclut "la Nialamide améliore fondamentalement l'état dépressif et l'état nutritionnel des malades".

Le Professeur J. DELAY (1962) utilise la Nialamide comme anti-dépresseur et enregistre un certain nombre de bons résultats.

MIRAILLET et VAUTERIN (1962) dans leur étude : la Nialamide dans 29 cas dépressifs, écrivent : "l'amélioration porte essentiellement sur la sensation de fatigue nerveuse, le malade ressent une sensation de bien-être global".

MM. ARCHIMBAUD et CHENELIERE : "emploi de la Nialamide en chirurgie urinaire" (1962)... Remarquablement actif sur le psychisme des malades qui, rapidement, deviennent calmes et confiants jusqu'à parfois, n'avoir plus une conscience parfaite de la gravité de leur état...".

T.A. LAMPHIER : Evaluation de la Nialamide dans les états dépressifs post-opératoires (1963), 102 cas traités avec 75 mg de Nialamide : "Il y eut 80 % de bons résultats, objectivés par une amélioration de l'humeur, de la coopération et de l'activité générale".

Depuis deux ans la voie parentérale fut employée et les doses furent augmentées.

OULES et CAZABON (1963) rapportent :"la voie parentérale offre l'avantage d'une action plus rapide, le traitement améliore rapidement le tonus psychique et somatique. La Nialamide utilisée en perfusion est toujours bien tolérée, tant au point de vue général que local, on peut l'administrer à de grands cardiaques, aux hépato-rénaux ainsi qu'aux vieillards dénutris.

KRAKOWSKI (1963)..."Plus de la moitié des malades (sur 47) présentèrent une diminution de la symptomatologie dépressive dès la seconde perfusion".

ZANIBELLI et PRIVITERA (1963)... "dans les cas de dépression endogène comme dans les cas de dépression réactionnelle, la dépression commença à décroître entre le 4ème et le 6ème jour de traitement".

NISTRI, GERMANO, SGAMBATI (1963) soulignent le pourcentage élevé des malades qui réagissent positivement au traitement par la Nialamide

parentérale soit 72 %, ils citent :..."il semble probable que dans le cas du traitement par la Nialamide parentérale comme dans le cas de l'électro-choc, on puisse parler d'effet résolutif".

DUBOIS et ses collaborateurs (1964) ont été amenés à utiliser la Nialamide parentérale à doses fortes chez 20 malades déprimés dont 12 mélancoliques; les doses atteignaient 1 g. par jour en perfusion veineuse pendant 10 jours en moyenne. Neuf des douze mélancoliques ont guéri, ainsi que deux des huit dépressions névrotiques. Les incidents enregistrés à type de troubles confusionnels, inversion thymique, manifestations motrices variées d'ailleurs tous réversibles, sont dus vraisemblablement à un surdosage et les auteurs préconisent une dose de 750 mg/j à ne pas dépasser.

GABRIEL et BLANCHE VIDAL (1964) lors de leur essai de la Nialamide parentérale en pratique psychiatrique concluent : "La Nialamide est avant tout l'anti-dépresseur des états dépressifs simples, réactionnels ou non, de ceux qui comportent une composante asthénique marquée; son intérêt est certain dans les phases dépressives des névroses, en particulier au cours de l'évolution de névroses obsessionnelles."Les auteurs insistent sur le fait que l'on peut administrer la Nialamide avec prudence à des maniaco-dépressifs, l'inversion thymique brutale est beaucoup plus rare qu'avec l'Imipramine par exemple.

Toutes ces expérimentations sont autant de preuves de l'efficacité réelle de la Nialamide en tant que psychotonique, et répondent à un processus physiologique et pharmacologique rationnel, puisque l'inhibition de la mono-amino-oxydase provoque dans l'organisme l'accumulation de catécholamines et de sérotonine, toutes substances psycho-analeptiques.

Dès les premiers essais en 1959, de nombreux auteurs ont noté l'atténuation et même la disparition des douleurs lors d'un traitement par la Nialamide adopté à l'origine dans un but anti-dépressif. Depuis, les témoignages en faveur d'une activité analgésique de la Nialamide furent de plus en:plus nombreux. Nous ne savons pas encore actuellement à quel niveau a lieu

l'action antalgique du produit, il est vraisemblable que les propriétés anti-dépressives du produit élèvent le seuil psychique de la douleur, mais, il semble aussi que la Nialamide possède des propriétés analgésiques propres, étrangères à son activité anti-mono-amino-oxydasique. a ce sujet, nous avons réuni les expérimentations suivantes :

- J.V. PRICE : l'emploi de la Nialamide dans le traitement de la douleur dans le cancer, l'arthrite et d'autres affections (1959). La Nialamide a été administré à 79 malades à la dose de 100 mg par jour pendant deux mois, l'auteur note : "Sur 54 malades arthritiques, 53 ont éprouvé une nette amélioration subjective après douze à quarante huit heures de traitement, en outre, les analgésiques ont pu être supprimés dans 22 cas. Les cancéreux ont répondu à des degrés divers, par une réduction apparente de l'intensité de la douleur et une diminution importante des besoins en analgésique. Les effets secondaires furent bénins, dans quatre cas : sécheresse de la bouche, et dans deux cas : une agitation accrue et l'insomnie, ont fait conseiller d'arrêter le traitement".

- N. WALCHER (1959) dans son étude clinique de l'effet analgésique de la Nialamide, traite 22 malades souffrant de douleurs aiguës et chroniques à la dose de 100 mg par jour en quatre fois. Trois malades seulement n'ont pas répondu au traitement. L'auteur cite : "En règle générale, un effet analgésique a été noté après deux à cinq jours de traitement, dans la plupart des cas, l'analgésie a persisté durant plusieurs jours après l'arrêt du médicament, il semblerait que la Nialamide possède une réelle action analgésique, probablement par action au niveau du système nerveux autonome".

- F. HELMER (1959) est un des premiers à introduire la Nialamide en chirurgie. Il traite 13 malades chirurgicaux atteints de cancers divers à la dose de 100 mg par jour. Dans la majorité des cas, la Nialamide apporta un effet analgésique très rapide, il conclut : "le fait que nous puissions, grâce à la Nialamide retirer avec succès des doses importantes de morphine, est aussi étonnant qu'appréciable, les incidents secondaires furent exceptionnels, il faut simplement noter l'arrêt du traitement à cause d'une leucopénie im-

portante. Une continuation de l'emploi de la Nialamide en chirurgie post-opératoire chez les malades atteints de cancer serait hautement désirable.

- FERRET (1961) dans sa thèse sur l'essai d'un I.M.A.O. dans les douleurs des cancéreux, MM. E. POMMATAU et REVILLARD J.P., et M. GIGNOUX dans leurs travaux (1962), sur les indications de la Nialamide, en cancérologie, concluent dans le même sens : " la Nialamide permet d'obtenir des résultats spectaculaires, se traduisant par une amélioration de l'état mental, une sédation des douleurs avec une tolérance somatique remarquable".

- Le pouvoir antalgique de la Nialamide a été largement utilisé en rhumatologie, où les travaux de GILLHESPY, de CECCHI et FERRARIS, les expérimentations de MORETTI et STAEFFEN (1961), s'accordent pour trouver que les malades deviennent calmes et euphoriques, que les crises douloureuses s'amendent progressivement et que la mobilisation est grandement facilitée.

- Enfin, plus récemment, G. FREILINGER (1963) dans sa technique de greffes en pont sur jambes croisées, utilise la Nialamide et conclue : "L'action favorable de la Nialamide dans l'adaptation à l'immobilité pénible du "crossleg" est d'un grand intérêt pour l'efficacité de cette méthode, en aidant les sujets à supporter une position inconfortable, le temps nécessaire à la prise du greffon, elle peut être déterminante pour le succès thérapeutique".

- P. BACOUCHE, F. RUFF et P. STORA: études expérimentales de la Nialamide, indications nouvelles (1965), concluent : "Au milieu des très nombreuses indications de la Nialamide, il nous a paru intéressant d'en dégager deux bien particulières :

1 - Le rôle facilitateur dans les rééducations de toute nature,

2 - Le rôle potentialisateur de l'action des antalgiques, à la lumière des 30 cas étudiés, il apparaît que la tolérance chimique et biologique de la Nialamide est parfaite".

Que ce soit lors des expérimentations en psychiatrie ou dans les affections douloureuses diverses, de très nombreux auteurs, pour ne pas dire

tous, mentionnent le rôle important de la Nialamide en tant que stimulateur général des fonctions nutritionnelles de l'organisme. Si ce rôle est important chez les malades mentaux et les cancéreux, il nous semble fondamental chez les gros opérés qui, très souvent, après 5 jours de perfusion sont asthéniques et anorexiques.

Ce sont les conclusions favorables et unanimes des différents expérimentateurs qui nous ont incité à entreprendre cette étude. A la lumière de leurs travaux, nous avons décidé d'administrer un traitement plus court et plus puissant par voie veineuse. Bien que les incidents signalés par les différents auteurs fussent bénins, obligeant exceptionnellement à interrompre le traitement, notre nouvelle posologie nous imposant une certaine prudence, il convenait d'établir un protocole expérimental minutieux.

oOo

## PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Nous avons vu, au chapitre de la Pharmacologie, que la Nialamide, aux doses d'utilisation adoptées, ne présentait aucune toxicité ni aiguë, ni chronique, du moins en expérimentation animale. Les nombreux essais antérieurs ont confirmé cette absence de toxicité en clinique humaine. Pourtant, de nombreuses publications sur les effets secondaires des I.M.A.O. sont apparues dans la littérature et ont bien mis en évidence, à côté de leurs effets thérapeutiques certains, les dangers d'une utilisation insuffisamment contrôlée. Il faut cependant souligner que la Nialamide ne fut que très exceptionnellement mise en cause, il s'agissait alors de traitements prolongés, s'étendant sur plusieurs mois. Néanmoins, la prudence s'imposait et un protocole expérimental sévère et détaillé nous a semblé parfaitement justifié.

Il comprend :

- le choix des sujets et des doses administrées,
- une sélection des différents types d'interventions de chirurgie digestive,
- enfin, les modalités de contrôle des résultats obtenus.

- Le choix des sujets :

La Nialamide a été administrée à des sujets dont l'âge variait de trente à soixante dix sept ans. Ces sujets étaient hospitalisés depuis au moins 8 jours : ce délai permettant non seulement d'établir un bilan pré-opératoire sérieux, mais aussi de s'assurer de l'absence de toute thérapeutique durant cette période.

D'autre part, nous avons veillé à ce que nos malades n'aient reçu aucun traitement psychiatrique de longue durée, qui, associé à la Nialamide, puisse être à l'origine d'incidents ou même d'accidents graves, notamment :

- de phénothiazines et morphino-mimétiques avec lesquels des chutes tensionnelles importantes ont pu être observées.

- des vasopresseurs responsables d'accès hypertensifs paroxystiques avec accidents vasculaires cérébraux dramatiques.

Nous avons exclu systématiquement les grands hypertendus, les hypotendus, et d'une manière générale, les sujets ayant montré une labilité tensionnelle excessive. En effet, de nombreux auteurs parmi lesquels COOPER et KEDDIE (1964) ont noté des hypotensions sévères aussi bien chez les hypotendus que chez les hypertendus, sans qu'il soit possible d'expliquer ces phénomènes de manière satisfaisante. A ce propos, nous tenons à préciser que nous étions en mesure de parer à un accident d'hypotension par l'administration d'Hypertensine II.

Nous nous sommes attachés à choisir des malades particulièrement anxieux et psychiquement déprimés, chez qui nous étions en droit de redouter une dépression post-opératoire importante.

Il nous a semblé intéressant de faire bénéficier des effets analgésiques du produit spécialement les insuffisants respiratoires et bronchiteux chroniques, les phénomènes douloureux dus à l'intervention majorant considérablement l'insuffisance respiratoire pré-existante. Il n'était pas question d'utiliser les opiacées, seul un analgésique non dépresseur de la respiration pouvait être d'un réel intérêt.

- Choix des doses et du mode d'administration :

T.A. LAMPHIER (1963) a traité 102 cas de dépressions post-opératoire à la dose de 200 mg/jour de Nialamide, il signale que l'amélioration ne se manifeste qu'après une phase de latence de 10 jours. D'autres auteurs ont enregistré les mêmes inconvénients par contre, les expérimentateurs ayant employé la voie parentérale ont ramené le temps de latence à 48 heures.

Pour toutes ces raisons, nous avons adopté la posologie suivante :

- 400 mg de Nialamide "per os" les 48 heures précédant l'intervention,

- au réveil, 10 mg de Nialamide par kg de poids et par jour en perfusion intraveineuse lente, soit 500 mg de Nialamide dans un demi litre de sérum glucosé isotonique à 5 % passant en 2 heures de préférence le matin, la voie intraveineuse fut utilisée tant que l'exigeait la réanimation : soit 4 à 6 jours ou plus suivant les interventions. Puis le traitement a été poursuivi per os : 300 mg par jour pendant 4 jours, et enfin 200 mg par jour les 3 derniers jours. Les doses totales ont donc varié de 6 à 8 grammes suivant le poids du malade pour un traitement de 15 jours en moyenne.

Les 400 mg de Nialamide pré-opératoires ne nous ont pas fait changer ni la prémédication, ni notre technique anesthésique habituelle. Prémédication classique : péthidine, prométhazine, atropine. Nous n'avons enregistré aucune hypotension autre que celle qui est normale avec la péthidine.

L'anesthésie générale fut une anesthésie balancée, classique, comprenant un hypnotique : le penthiobarbital ou l'hydroxydione, un analgésique : la péthidine, un déconnectant : la diéthazine, un curare : la D tubocurarine. Les malades étaient sous respirateur artificiel : le R.P.R. avec $N_2O$ à 60 % + $O_2$.

Après le choix des malades, il restait à choisir les types d'intervention.

Nous avons sélectionné :

- 6 plasties pour cancer de l'oesophage, par voie thoracique,
- 8 gastrectomies type Péan ou Finsterer
- 7 colectomies
- 4 interventions sur les voies biliaires,
- 3 récidives de hernies hiatales.

Toutes ces interventions thoraco-abdominales ont été choisies pour le retentissement douloureux qu'elles ont sur la fonction respiratoire des malades, à l'origine, tous les insuffisants respiratoires.

Grâce aux antibiotiques, les complications broncho-pulmonaires post-opératoires n'ont plus la fréquence et la gravité d'autrefois, mais ces complications ne sont pas totalement disparues. Le Professeur J. GOSSET, sur un total de 7.600 interventions, n'a eu à en déplorer que 80. Parmi les facteurs responsables, une place importante doit être faite à la douleur, au niveau de l'incision abdominale, entraînant un déficit ventilatoire plus ou moins important. CHURCHILLE et MAC NEIL enregistrent une réduction de la capacité vitale de 40 à 80 % après une cure de hernie et de 70 à 80 % pour une cholécystectomie. OVERHALT note un abaissement de la capacité vitale de 64 % dans les opérations abdominales supérieures et 40 % dans les opérations abdominales inférieures. Il est bien évident que dans les interventions comportant une voie thoracique, la diminution de la capacité vitale est encore plus importante.

- Modalités de contrôle des résultats obtenus :

Pendant toute la durée du traitement, nous avons surveillé le pouls et la tension matin et soir, noté les modifications de la capacité vitale du malade.

Nous avons évité de donner à nos malades certains fromages comme le Gruyère, le Camembert, de la biere, certains vins comme le Chianti, car de nombreux auteurs, notamment D. HORWITZ, W. LOVENBERG, K. ENGELMAN et A. SJOERDSMA ont décrit des accidents hypertensifs parfois gravissimes chez des sujets sous traitement I.M.A.O. ayant absorbé des aliments contenant des quantités importantes de tyramine. En fait ces accidents sont actuellement contestés.

Nous avons suivi les effets du traitement sur :

1) - la douleur,

Pour cela, nous nous sommes inspirés de la technique de H.K. BEECHER et coll. qui testent les différents analgésiques directement sur les malades post-opérés, prétendant à juste titre qu'on ne peut juger de l'efficacité d'une drogue analgésique sans l'élément d'inquiétude et d'angoisse morale qui accompagne la douleur du malade qui souffre. La douleur est appréciée, d'une

part par le malade lui-même, dans sa durée, son intensité, sa qualité ainsi que la durée de l'amélioration, d'autre part, plus objectivement, sur ses capacités ventilatoires, ses possibilités de tousser, de cracher, sur sa spontanéité à se lever, ses facilités à se mouvoir, enfin sur les qualité de son sommeil.

2) - Le psychisme de l'opéré, en notant l'humeur du malade, sa gaité, ses récriminations, sa loquacité, sa gentillesse avec le personnel soignant.

3) - L'esprit coopératif du malade, acceptation des perfusions, docilité vis à vis du kinésithérapeute chargé de la rééducation respiratoire.

4) - Enfin, sur l'amélioration de l'état nutritionnel du sujet : facilité et date d'apparition de la crise de gaz, stimulation de l'appétit, reprise pondérale, en comparant ces résultats aux constantes post-opératoires habituellement admises chez les autres opérés digestifs.

oOo

# OBSERVATIONS

Un produit antidépressif, analgésique, sans effets secondaires, stimulateur général de l'organisme, possédait à priori les qualités s'adaptant parfaitement à l'état physique et moral de l'opéré digestif. Il restait à savoir si notre nouvelle posologie et notre nouveau mode d'administration allaient nous donner satisfaction dans le plus grand intérêt de nos malades.

Nous présentons 28 observations effectuées dans le Service du Professeur Agrégé M. ROUX à l'Hôpital de Vaugirard. Nous n'avons pas été obligé au cours de notre travail de modifier sensiblement la posologie choisie initialement. Pour la clarté de l'exposé nous avons regroupé les interventions du même type.

I - INTERVENTIONS ayant nécessité une voie thoracique :

- OBSERVATION n° 1 - M. R. ROUS... sableur, âgé de 41 ans, obèse (87 kg 1 m 62), très gros fumeur, bronchorrhéique chronique, est hospitalisé pour suspiscion de cancer au niveau du tiers inférieur de l'oesophage, ses épreuves respiratoires fonctionnelles médiocres : capacité vitale subnormale mais un Tiffeneau à 40 %, font envisager la possibilité d'une trachéotomie post-opératoire. Le malade est obsédé par la crainte du cancer, et son moral est effroyable. L'intervention révèle un gros ulcère de l'oesophage et une hernie hiatale; une incision est nécessaire à une gastro-entérostomie type Péan. Au réveil, les douleurs sont vives au niveau du drain thoracique et au niveau de la plaie abdominale, malgré la Nialamide en perfusion, nous donnons 50 mg de Prométhazine et 50 mg de Péthidine en I.M.

Le deuxième jour, après une nuit relativement bonne, le malade ne se plaint plus de ses douleurs, qu'il trouve "très supportables". Le kinésithérapeute est étonné de trouver un malade, qui, de lui même, décide de tousser, de cracher, dont la capacité vitale n'est que très légèrement diminuée. Le troisième jour, le malade est gai, énergique, dit : "Prendre sa situation en main", l'aspiration thoracique est retirée, le malade se lève, fait sa gymnastique respiratoire lui même. Le quatrième jour, le transit est rétabli, le malade réclame de la nourriture, il dit faire toutes les nuits des rêves très agréables tout en ayant conscience qu'il rêve. Les sixième et septième jours, le malade dévore, voudrait sortir, offre ses services au personnel soignant qui doit réfreiner sa soif de se rendre utile. On note toutefois que la femme de notre malade trouve son mari un peu trop expansif. Le neuvième jour, les fils sont retirés. Le dixième jour, le malade quitte le service avec 200 mg de Nialamide par jour "ravi de son séjour à l'hôpital", offrant le champagne à tout le service quelque peu ébahi de voir un malade si promptement rétabli. La tension du malade est restée stable à 14/8 ainsi que le pouls (82). Nous n'avons pas noté le plus petit ennui broncho-pulmonaire chez ce malade pourtant particulièrement prédisposé. Le malade a donc reçu 7 g de Nialamide pour 12 jours de traitement, on peut considérer ce résultat comme particulièrement spectaculaire.

- OBSERVATION n° 2 -

M. SPI..., 70 ans, non fumeur, bon état général, hospitalisé pour cancer 1/3 inférieur de l'oesophage. Le malade, anxieux, redoute surtout l'acte opératoire. Anesthésie bonne, réveil calme. Les mouvements respiratoires douloureux sont supportables, il n'a pas été nécessaire de donner ni calmants ni analgésiques. Nous n'avons noté aucun incident respiratoire, le malade, même le lendemain de l'intervention a toujours bien ventilé. Chez ce patient un peu dolent et pusillanime avant l'intervention, on était surpris par l'attitude dynamique et coopérante des suites opératoires. Nous n'avons noté aucune variation du pouls et de la tension, par contre, l'entourage a

remarqué une tendance à la logorrhée chez ce malade habituellement très réservé. Sortie le 13ème jour, s'alimente normalement, en excellente condition physique. La dose totale de Nialamide fut de 6,2 g pour 15 jours de traitement. Bien que moins spectaculaire que le précédent, ce résultat est néanmoins excellent.

- OBSERVATION n° 3 -

M. TYT.., 57 ans, état général médiocre, séquelles de tuberculose pulmonaire, gros fumeur, éthylique chronique avec début de cirrhose, est entré dans le service dans un état cachectique. Le psychisme du malade est assez particulier, le sujet est apathique, renfermé, résigné et prétend qu'il ne se réveillera pas. L'intervention découvre une tumeur cancéreuse du 1/3 inférieur de l'oesophage, il est pratiqué une oesophagogastrectomie polaire supérieure type SWEET.

Le réveil est calme, il ne se plaint pas, une légère trémulation de la langue et des extrémités fait prescrire 6 I.M. d'Equanil par 24 heures.

Le 2ème jour, le malade se montre coopérant, le drain thoracique est retiré, on note alors une capacité vitale très légèrement diminuée, à aucun moment, il n'a montré la plus petite cyanose, le Kinésithérapeute est satisfait de la gymnastique respiratoire de son malade. Nous voyons ici tout l'intérêt de conserver une bonne ventilation chez ce sujet porteur de séquelles pulmonaires, et bronchiteux chronique.

Le 3è jour, le malade jusque là assez réservé se montre jovial et expansif.

Le 4ème jour, le transit intestinal est rétabli sans douleurs, il demande à s'alimenter.

Le 5ème jour, le malade montre un bon appétit, la Nialamide est alors administrée en comprimés à la dose de 300 mg en 3 fois, par jour.

Les jours suivants, la guérison s'affirme, il se promène dans le service et rend visite à ses voisins, enfin le 12ème jour, il quitte le service en

promettant de ne plus fumer et de ne plus boire d'alcool. On note qu'en l'espace de 7 jours le sujet a grossi de 2 kilos, nous n'avons observé aucune anomalie sur le plan cardio-vasculaire, tension et pouls sont restés stables, la dose totale a été de 8 g de Nialamide pour 14 jours de traitement.

- OBSERVATION n° 4 -

M.A. DEL... 52 ans, mauvais état général, atteint d'une polymitose au niveau du 1/3 moyen de l'oesophage. Le malade est un alcoolique avec un état cirrhotique confirmé, une insuffisance hépatique importante. Le sujet fait penser par son psychisme particulier à un moriatique, mais sa femme nous avertit que sous des apparences de "plaisantin fanfaron" son mari redoute terriblement l'intervention. L'intervention en 2 temps est décidée, après une anesthésie facile, le malade se réveille calmement. Dès le soir qui suit l'intervention, le malade est désorienté, tient des propos incohérents, la nuit est peuplée d'accès de bouffées délirantes, et dès le matin du 2ème jour, nous décidons d'arrêter le traitement. 24 heures plus tard, tout est rentré dans l'ordre, mais nous ne renouvelons pas l'expérience.

Il faut noter que le 2ème temps de l'intervention n'a pu être effectué, le malade étant décédé d'insuffisance respiratoire aiguë 9 jours plus tard.

- OBSERVATION n° 5 -

M. LEN.. 56 ans, tourneur, est un ancien tuberculeux, avec des antécédents d'éthylisme et de tabagisme indiscutables. Il est porteur de lésions mitotiques au niveau du 1/3 moyen de l'oesophage : en trois mois, le sujet a maigri de 10 kg, son état général est dans l'ensemble mauvais, son bilan respiratoire est le suivant :

C.V. 4,20 l théorique 3,20 l

V.E.M.S. 2 l théorique 3,60 l

$\frac{\text{V.E.M.S.}}{\text{C.V.}}$ = 45 % théorique : 72 %

Le pronostic ventilatoire post-opératoire se trouve compromis par un poumon droit porteur d'importantes séquelles de tuberculose pulmonaire. La trachéotomie en fin d'intervention est envisagée. L'E.C.G. ne montre rien de pathologique. L'intervention proposée est une oesophagoplastie rétrosternale avec iléocolon droit en deux temps.

Le premier temps est la mise en place de l'anse grêle avec fixation de son extrémité fermée à la face profonde du sterno-cléido-mastoïdien et une gastrostomie haute. Nous ne nous sommes pas risqués à administrer notre traitement par la Nialamide puisqu'il devait être procédé trois semaines plus tard au deuxième temps opératoire. Après la première intervention, malgré une trachéotomie et une antibiothérapie massive, les ennuis bronchiques furent nombreux, affaiblissant le malade, dont l'état général était devenu critique. Le psychisme du malade était effroyable, néanmoins le deuxième temps a lieu 33 jours après la première intervention, le malade est mis sous traitement par la Nialamide. Deux jours plus tard, le C.V. est de 3, 9 litres donc très peu diminuée et aucune complication pulmonaire malgré l'absence de trachéotomie ne viendra ralentir le rétablissement du malade, le dynamisme de ce dernier se renforce de jour en jour. Au 17ème jour, la sonde de gastrostomie est retirée, l'alimentation buccale est rétablie et montre le succès de l'intervention. Trois semaines après la deuxième intervention, le malade se trouve en excellente condition.

Cette observation est intéressante car elle permet de comparer les suites opératoires sans Nialamide et après Nialamide chez un même sujet. Bien sûr le 2ème temps opératoire était bien moins important, mais il ne faut pas oublier qu'alors l'état du malade était presque désespéré. Elle montre non seulement l'efficacité de la drogue, mais aussi sa parfaite tolérance puisque aucun effet secondaire n'a été enregistré chez un sujet dont l'état général était particulièrement mauvais. Notre malade a reçu 9 g de Nialamide pour 21 jours de traitement.

- OBSERVATION n° 6 -

Cette observation est presque identique à la précédente, même lésion, même type d'intervention mais, dans l'ensemble, le sujet était en meilleur état.

M. VERS.. 58 ans, machiniste très gros fumeur (deux paquets par jour), est un sujet anxieux, traité depuis de longues années par des tranquillisants et des hypnotiques. Après la première intervention, les suites post-opératoires ont été satisfaisantes, après la deuxième, la guérison fut rapide. Ici, l'effet bénéfique de la Nialamide n'est pas aussi démonstratif, on a noté au début du traitement une baisse de tension, de 16/10 à 12/8, qui a régressé au bout de 48 heures, le 7ème jour de traitement, nous avons diminué légèrement la dose, de 10 mg/kg à 7 mg/kg car le sujet manifestait une jovialité excessive, notamment auprès des infirmières, cette diminution s'est avéré satisfaisante. Le sujet a reçu 8,40 g de Nialamide pour trois semaines de traitement.

Aucun de ces deux malades (observations n° 5, 6) n'a reçu de médicaments analgésiques, type opiacés, l'effet de la Nialamide s'étant fait sentir dès la deuxième perfusion.

II - COLECTOMIES

- OBSERVATION n° 7 -

Mme J. VAN GL... 77 ans, a subi de très nombreuses interventions digestives. Elle est porteuse depuis 15 ans d'un anus iliaque à la suite d'une intervention pour rétrécissement colique de la F.I.G. présentant un aspect pseudo-polypoïde.

On lui découvre de nouveau un rétrécissement de la partie haute de l'ampoule rectale qui nécessite une opération de Hartmann. Le psychisme de cette malade est bien particulier, c'était certainement à l'origine un sujet déprimé dont les séjours fréquents dans les hôpitaux et les amputations suc-

cessives n'ont fait qu'accentuer la névrose qui actuellement est à la limite . de la psychose mélancolique, on se trouve devant une malade dolente, apathique, geignant constamment, refusant de manger, réagissant à peine lorsqu'on l'entretient de sa future intervention. Il semble que la Nialamide soit ici l'indication de choix, l'état général étant, dans l'ensemble assez bien conservé. Les 3 premiers jours qui suivent l'intervention, le psychisme de la malade s'est très nettement amélioré, elle se montre gaie, joviale, ne se plaint plus, fait des projets d'avenir. Le 7ème jour, alors que la malade est à 300 mg de Nialamide per os, le virage mental est dépassé et elle est en proie à un épisode confuso-onirique qui nous oblige à diminuer la dose de moitié. L'état d'excitation ne s'améliorant pas, nous sommes obligés d'arrêter tout traitement le 9ème jour. Les jours suivants, le psychisme de la malade se normalise et son état nutritionnel est satisfaisant. Le transit se fait normalement, une remontée pondérale s'amorce et le 20ème jour, elle quitte le service nettement améliorée, aussi bien sur le plan physique que psychique. Cette malade reviendra 2 mois plus tard en occlusion et décédera très peu de temps d'un Néo généralisé.

- OBSERVATION n° 8 -

Mme . R. BAR..., 34 ans, dépression endogène avec accès dépressifs réactionnels ayant entraîné 3 séjours en hôpital psychiatrique, en permanence sous tranquillisants : librium, équanil. L'état général est satisfaisant mais la malade pleure toute la journée à la pensée qu'elle va laisser 4 orphelins Il est pratiqué une cholectomie segmentaire pour tumeur du colon transverse. Les deux premiers jours, nous sommes obligés d'ajouter 50 mg de péthidine la malade ayant une respiration trop superficielle à cause d'une douleur violente dans le côté droit. Elle crache difficilement, refuse de tousser, il existe une fièvre à 39° et de nombreux râles à la base droite, la radio pulmonaire montre des opacités diffuses de la base droite, de l'Hexacycline est prescrite. Le 3ème jour, apyrexie totale, la malade respire mieux, coopère avec gentillesse, se lève facilement, le sommeil est paisible. Les jours suivants voient se pour-

suivre l'amélioration. Notre patiente envisage très objectivement la situation sans larmoiements et calcule avec beaucoup de courage le temps qu'il lui reste à vivre et celui pour finir d'élever ses enfants. On est stupéfait d'une telle volonté chez cette malade déprimée depuis des années. Le 13ème jour, elle quitte le service en bonne condition, décidée à poursuivre le traitement par la Nialamide.

Elle a donc reçu 6 g. de Nialamide en 15 jours de traitement aucun effet secondaire n'a été enregistré.

- OBSERVATION n° 9 -

M. DARD... 44 ans, garçon de café, obèse (110 kg) opéré en novembre 1963 pour un syndrome de Koenig, entre dans le service pour subocclusion. Il refuse tout d'abord l'intervention "ne croit plus en la chirurgie". Il a gardé un très mauvais souvenir des suites opératoires lors de sa première intervention. On pratique une colectomie avec section du transverse à droite de la ligne médiane et anastomose iléocolique iléoterminale. Dès les premiers jours, on explique au malade qu'il est déconseillé chez les obèses de donner des opiacés en post-opératoire, il affirme très bien supporter ses douleurs, se lève facilement, ventile bien et déclare qu'il se sent beaucoup mieux qu'après son intervention il y a deux ans. Sa tension basse au départ (11.6) s'est élevée à 13/8 et restera à ce chiffre pendant toute la durée du traitement. L'infirmière a noté que son patient parle toutes les nuits, notre malade affirme rêver très agréablement. Le 13ème jour, il sort réconcilié avec la chirurgie et l'hôpital : quinze jours de traitement, soit 9 g. de Nialamide ont été nécessaires à notre malade pour retrouver un psychisme et un dynamisme satisfaisants.

- OBSERVATION n° 10 -

Mme A. MONCE... 39 ans, très anxieuse, surtout depuis la date d'apparition de ses troubles digestifs, prend continuellement des barbituriques et du Théralène pour dormir. Elle a maigri de 12 kg en trois mois. Nous avons

exigé dix jours d'absence de tout traitement avant l'emploi du Nialamide. T.A. 11/7. La suppression des drogues tranquillisantes nous ont donné un sujet très agité, obsédé par la peur de ne pas se réveiller. Une colectomie droite est pratiquée, la malade est calme au réveil, mais dès le premier jour, elle se plaint de douleurs lombaires violentes, nous lui donnons 35 mg de Péthidine et 50 mg de Phénergan. Sa C.V. est de 2,4 litres, sa C.V. normale étant de 3,4 litres. Le 2ème jour, elle ne souffre plus mais reste très fatiguée, sa C.V. est redevenue presque normale. Le 3ème jour, la malade est transformée, le psychisme est excellent, elle se montre gaie et coopérante. Le 4ème jour, le transit est rétabli sans douleur, le 5ème jour, l'appétit revenu finit de rassurer notre patiente. Le 12ème jour, la malade quitte le service, ayant repris 1,8 kg en 6 jours.

Dans cette observation, plus que dans les précédentes, on observe un temps de latence assez long variant de deux à trois jours. Nous décidons pour cette raison d'augmenter les doses préopératoires. Notre nouvelle posologie est alors de 200 mg/jour les 3 jours précédant l'opération.

- OBSERVATION n° 11 -

M. E. MORN... 66 ans, cancer du grêle, anus iliaque, malade très fatigué, est dans une sorte de torpeur. Les 24 premières heures post-opératoires, il ne souffre pas et reste complètement hébété. Sa tension est stable (14/9) pouls 82, respiration satisfaisante. Dès le deuxième jour, le malade sort de sa prostration et semble accepter très facilement son anus artificiel. Les jours suivants, souffre d'insomnies, la perfusion de Nialamide est alors administrée au réveil et un suppositoire d'Imménoctal aide à l'endormissement. Tout rentre dans l'ordre, le transit est rétabli le 4ème jour. Le 7ème jour, une chute tensionnelle à 10/6 nous fait réduire la dose de moitié. Le psychisme est toujours très satisfaisant, la tension remonte à 13/8 et s'y maintient jusqu'au départ du malade le 14ème jour. La dose totale de Nialamide administrée n'est que de 4,8 grammes pour 17 jours de traitement en raison de la diminution de la posologie.

- OBSERVATION n° 12 -

M. R. HERT... 67 ans, état médiocre, cure de hernie inguinale en 1937, cardiopathie due à un R.A.A. ulcère du duodénum traité médicalement. Sujet emphysémateux, gros fumeur, alcoolique. Sigmoïdectomie pour sigmoïdite. Le moral est excellent, le sujet ne semble pas très conscient de son état. T.A. 15/8, le bilan pulmonaire montre une C.V. subnormale mais $\frac{V.E.M.S.}{CV}$ = 50%

Réveil calme, le temps de latence semble s'être considérablement réduit, puisque, dès le premier jour, le malade ne souffre pas, ventile bien et avec application, exécute de lui même sa gymnastique respiratoire. Les jours suivants, il se sent bien, est étonné que "cela se passe si bien". Le 4ème jour le transit est rétabli. Les 5è et 6è jours : alimentation légère. Les jours suivants, le patient réclame une alimentation plus substantielle, le 13ème jour, il quitte le service, beaucoup plus tonique qu'à son arrivée. Il a reçu 6 grammes de Nialamide pour 16 jours de traitement, aucun incident secondaire n'a été noté.

- OBSERVATION n° 13 -

M. F. LAV... 69 ans, asthmatique et emphysémateux, mais avec des épreuves fonctionnelles respiratoires peu perturbées. Nous avons surtout choisi ce malade pour son anxiété maladive. Résection pour cancer du sigmoïde.

Les douleurs au réveil sont très supportables, le malade ne veut pas d'opiacés. Le psychisme s'est d'emblée amélioré, le sujet, volontaire, souffrant certainement lors du lever, ne veut pas de calmants. Les suites sont excellentes. Il faut noter que les douleurs coliques qui accompagnent habituellement la reprise du transit sont ici très peu ressenties. Dès le 5ème jour, les fonctions digestives sont redevenues normales, l'appétit semble stimulé, le 12ème jour, le malade demande à quitter le service. Aucun incident secondaire n'est à signaler.

GASTRECTOMIES

- OBSERVATION n° 14 -

M. Robert BIS... 61 ans, violoniste, très mauvais état général nécessitant une réanimation importante. C'est un sujet d'une sensibilité maladive, ayant des crises de larmes fréquentes, il se doute de son état et désire qu'on le laisse mourir. Il est atteint d'une sténose du pylore d'origine cancéreuse nécessitant une gastro-entérostomie type Péan. Déjà, le foie est truffé de métastases. La T.A. pré-opératoire était de 10/6. Durant l'intervention on assiste à de nombreuses chutes tensionnelles malgré une compensation sanguine immédiate, à son retour au lit, la T.A. est à 9/5, le pouls normal, bien frappé. Le réveil est rapide, la perfusion Nialamide est aussitôt installée. La T.A. reste stable, le malade ventile correctement. Les douleurs sont supportables, mais dans la soirée, 50 mg de Péthidine sont administrés pour le confort du malade durant la nuit. Le 2è jour, la T.A. est à 11/6, le malade se lève, il se sent bien, le psychisme est bon. Le 3è jour, sa coopération est totale, l'espoir renaît, sa cicatrice le fait peu souffrir. Par contre, il se plaint de se sentir surexcité, n'a pas sommeil, n'a pas la sensation de fatigue. On diminue la dose de Nialamide de 600 à 300 mg intraveineux. Les signes d'excitation s'amendent, néanmoins, notre malade reste confiant et dynamique.

A sa sortie, le 14è jour, on peut considérer que nous avons obtenu un excellent résultat, compte tenu de l'état général médiocre de notre patient et de son psychisme indiscutablement pathologique. Ce résultat n'a été obtenu qu'avec 3,30 g de Nialamide pour 17 jours de traitement, dose relativement faible, mais néanmoins parfaitement tolérée par un foie déjà très pathologique.

- OBSERVATION n° 15 -

Mme C. GHEOR... 68 ans, bon état général, T.A. 16/9, mais triste et résignée. Gastro-entérostomie pour épithélioma de la portion horizontale de l'estomac, séquelles de tuberculose pulmonaire n'altérant que très peu ses

fonctions respiratoires. Nous présentons ici notre meilleure observation. Le changement d'attitude de la malade est saisissant, de dolente et pusillanime elle se montre dans les quelques heures qui suivent la première perfusion euphorique, qualifie l'intervention de "rigolade" pendant les 11 jours post-opératoires, elle ne se départira pas de cette bonne humeur qui surprend médecins et infirmières. Elle n'est pas excitée et ne manifeste pas de gaité forcée et anormale, elle se sent simplement... très bien ! Dès le 7è jour, elle dévore, et le 12è jour, nous sommes les premiers à regretter le départ d'une aussi charmante malade. Devant le désir de la malade de poursuivre le traitement par la Nialamide, nous laissons à son médecin traitant le soin de surveiller la poursuite de cette médication anti-dépressive au long cours.

- OBSERVATION n° 16 -

M.C. FAUV... 63 ans, très mauvais état général (42 kg pour 1 m 70) cirrhotique , taux de prothrombine à 50 %, de nombreuses hématémèses ayant déjà nécessité des transfusions massives. Des images de polymitoses gastriques obligent à l'intervention. Le premier jour est satisfaisant : le malade ne souffre pas, sa T.A. se maintient à 12/7, son pouls à 90. Il se sent faible mais n'est pas abattu, sa ventilation est correcte. Le 2è jour, il se produit une hémorragie digestive en nappe et malgré une réanimation d'urgence, la malade décède.

- OBSERVATION n° 17 -

M. J. FLE... 24 ans, antécédents d'ulcère depuis l'âge de 18 ans, traité médicalement, présente le type même de l'ulcéreux : cyclothymique, facilement déprimé, qui entrevoit la gastrectomie comme une infirmité insurmontable, l'état général est excellent, seul le psychisme du malade nous incite au traitement par la Nialamide. Il est pratiqué une gastro-entérostomie + Dragstedt. Dès les premiers jours, les suites opératoires sont satisfaisantes. Au réveil, douleurs minimes : il est à noter combien les malades sous Nialamide

tolèrent avec une plus grande facilité leur sonde d'aspiration. Notre malade est détendu, respire normalement, sans gêne. Le 3ème jour, le transit est rétabli sans crise douloureuse. Une alimentation légère par petits repas est parfaitement tolérée. Dès le 7ème jour, notre patient fait apporter des suppléments par sa famille. Le 9è jour, les fils sont retirés, le malade en excellente condition physique et psychique, quitte le service.

Aucune chute de tension n'a été enregistrée, bien que l'on ait appris que le dixième jour, le malade ait mangé du gruyère. Nous n'avons donc pas constaté à cette occasion les hypertensions brutales décrites par les auteurs anglo-saxons. Le malade a reçu 5,6 g de Nialamide en 14 jours.

- OBSERVATION n° 18 -

M. J. TOU... 28 ans, ulcère du bulbe traité médicalement présente actuellement des signes de sténose, sujet tourmenté, anxieux, fumeur (2 paquets par jour), imprégnation alcoolique dramatique chez un sujet aussi jeune, un délirium trémens est à craindre, de l'équanil est administré en pré-opératoire : l'hydroxydione est choisi comme anesthésique. Le malade se montre résistant à l'anesthésie et dès le réveil sur table commence à s'agiter. Nous n'assistons pas à un delirium mais le sujet est devenu agressif, pousse des hurlements, arrache ses perfusions. Devant cette réaction imprévue, la Nialamide est stoppée, ce qui n'empêche pas, les jours suivants, d'avoir à faire à un véritable forcené, calmé à grand peine par des cocktails lytiques puissants. Les suites opératoires sont difficiles, complications pulmonaires, début de coma hépatique Il nous semble qu'il ne s'agissait pas ici d'une inversion thymique due à notre anti-dépresseur, mais avec notre expérience actuelle, que la poursuite du traitement par la Nialamide eut été bénéfique.

- OBSERVATION n° 19 -

M. M. LEFV... 51 ans, ulcus du duodénum opéré il y a 20 ans, Cholécystectomie il y a 8 ans, séquelles de tuberculose pulmonaire mais épreuves respiratoires fonctionnelles peu perturbées. Le sujet est très sensibilisé à l'ambiance hospitalière, il est agressif et accuse les chirurgiens de profiter

de ses nombreuses interventions. Il entre pour crises répétées de pancréatite. Il est pratiqué une pancréatectomie subtotale.

Bien qu'il semble assez peu probable que ce soit l'effet de la Nialamide (600 mg en 3 jours) la veille de l'intervention, le malade ne souffre plus et semble déjà plus conciliant. Le 1er jour après l'intervention, il se plaint de violentes douleurs lombaires et nous sommes obligés de lui administrer 50 mg de Péthydine en deux fois. Le 2è jour, les douleurs ont régressé, la ventilation est satisfaisante, le lever est facile, le malade souriant coopère activement. Les jours suivants confirment l'amélioration. Le transit est rétabli le 3è jour, sans ennuis. Le sujet sort le 13è jour après avoir reçu 6,20 g de Nialamide en 16 jours. Il est à noter que le sujet a pris 2 kg les 6 derniers jours. Aucune variation tensionnelle n'a été enregistrée.

- OBSERVATION n° 20 -

M. R. LAB... 62 ans, éthylique, état général médiocre, gastro-entérostomie type Péan pour ulcère du bulbe et hernie hiatale. C'est un malade qui, là encore, présente le caractère typique de l'ulcéreux, isomniaque, tourmenté, anxieux. La T.A. est à 18/10 donc à la limite de la contre-indication. Les deux premiers jours, non seulement le malade ne souffre pas, mais il se sent envahir par une douce somnolence, sa tension artérielle a chute à 15/9. La posologie n'est pas modifiée. Le malade accepte perfusions et aspiration sans difficulté, il est calme mais ne présente pas cette coopération dynamique habituelle chez les autres opérés. Ce n'est que le 4è jour après la reprise du transit et la suppression des perfusions et aspiration que notre patient retrouve tout son dynamisme pour nous dire qu'il a très apprécié cet état de sérénité et de détachement qui lui a permis de traverser la plus mauvaise période post-opératoire "comme à travers un rêve". La T.A. remonte à 17/10, l'appétit stimulé doit être tempéré, et dès le 10è jour, le malade quitte le service après avoir reçu 5 g de Nialamide en 13 jours de traitement.

Cette observation est doublement intéressante, d'une part, parce qu'elle montre que la chute tensionnelle n'était que transitoire bien que la

posologie n'ait pas été modifiée, d'autre part, parce qu'elle fait apparaître un pouvoir momentanément psycholeptique et tranquillisant à un produit réputé psychoanaleptique. Quoiqu'il en soit, le résultat est bon, puisque les suites furent excellentes, et le patient pleinement satisfait.

- OBSERVATION n° 21 -

M. R. BOUL... 60 ans, a subi il y a trois ans une gastrectomie pour syndrome de ZOLLINGER, son état général est médiocre, sa T.A. est à 14/9 son E.C.G. est normal. Il a gardé de sa précédente intervention un souvenir tel, que c'est poussé par sa famille qu'il accepte une deuxième opération. Un cancer du duodénum avec extension à la tête du pancréas nécessite une intervention difficile, longue et choquante pour un sujet déjà fatigué. Le réveil est long, le sujet, mal décurarisé, se cyanose facilement et nécessite une oxygénation au lit pendant les trois heures qui suivent la fin de l'intervention. Sa T.A. reste inférieure au chiffre habituel et le sujet agité, doit être attaché, il accepte mal perfusions et aspiration, la Nialamide est perfusée dans la soirée, le malade est plus calme mais sa T.A. chute à 9/5. Son pouls est à 90, bien frappé. Le 2è jour, 300 mg de Nialamide lui sont administrés, soit la moitié de la dose du jour précédent. Sa T.A. se maintient à 10/6 il ne se plaint d'aucune douleur, mais ressent une fatigue intense, la ventilation reste superficielle, et un clocher fébrile à 39°5 ainsi que d'importants râles de la base droite font majorer l'antibiothérapie. La gymnastique respiratoire est intensifiée. Le 4è jour, apyrexie totale : la respiration est plus ample, notre opéré se lève facilement mais demeure apathique, sa T.A. à 12/8 nous empêche d'augmenter la dose de Nialamide. Le transit n'est rétabli que le 6è jour après une crise de gaz douloureuse, les jours suivant vont amener une amélioration progressive, psychiquement, il devient plus tonique, mais ne montre pas cette euphorie, ce besoin de contribuer à sa guérison que l'on avait noté pour certaines observations. Le 16è jour, il sort, ayant retrouvé un appétit satisfaisant, mais reste encore très fatigué.

La Nialamide a-t-elle été à l'origine de cette baisse tensionnelle du premier jour ? Ce n'est pas certain, toujours est-il que cela nour a obligé à rester à des doses faibles (4 g en 19 jours), et que nous n'avons pas obtenu ici les résultats escomptés.

- CURES DE HERNIES HIATALES -

- OBSERVATION n° 22 -

M. M. IZ... de VILL... 61 ans, appendisectomie, cure de hernie inguinale, cure de hernie hiatale par voie abdominale il y a trois ans, porteur de séquelles de tuberculose pulmonaire. Il entre dans le service pour récidive de hernie hiatale. Actuellement, état général médiocre, sujet gros fumeur, éthylique, a déjà subi deux cures de désintoxication sans résultat. Il présente un état pré-cirrhotique avec insuffisance hépatique importante, d'autre part, ses épreuves respiratoires fonctionnelles sont perturbées : capacité vitale diminuée de 15 % par rapport à la C.V. théorique : $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$ = 48 %. Sa T.A. est 13/8, son pouls est à 80, son E.C.G. est normal. Le malade est très inquiet parce qu'il est pleinement conscient des répercussions néfastes que son état général peut avoir sur ses suites opératoires. Les jours qui précèdent l'intervention, son inquiétude fait place à une véritable panique.

Pour la cure de la récidive de hernie hiatale, il est pratiqué une oesophagogastropexie à la Toupet. L'anesthésie s'effectue sans complication et le malade se réveille rapidement. Une douleur importante au niveau de l'incision, due aux mouvements respiratoires, faisant craindre chez ce malade une détresse respiratoire aiguë, et envisager une trachéotomie. Nous avons la surprise de ne pas observer la plus petite cyanose, et, dès les premières heures qui suivent le réveil, notre patient s'applique à respirer profondément, trouvant une certaine satisfaction à surmonter sa douleur. Aucune complication pulmonaire ne vient perturber le rétablissement rapide de notre opéré, qui non seulement ne montre aucun signe de début de delirium, mais récupère une vitalité et un appétit d'une manière assez surprenante. Le 8è jour, les fils sont enlevés,

depuis le 4è jour, il s'alimente déjà correctement et le 11è jour, il nous quitte dans un état satisfaisant, manifestant la volonté bien déterminée de ne plus boire d'alcool. L'administration de 5,6 g de Nialamide pour 14 jours de traitement n'eut aucune incidence sur la T.A., il est intéressant de noter que notre malade ayant clandestinement absorbé du fromage fermenté, aucune élévation tensionnelle ne fut enregistrée.

- OBSERVATION n° 23 -

Mme Y. THIR... 65 ans, pas d'antécédent pathologique notable si ce n'est une consommation importante de tranquillisants et de somnifères car notre malade est une anxieuse, surexcitée, la présence d'une hernie hiatale avec ulcère du collet n'a fait qu'aggraver cet état d'irritabilité permanente, la rendant insupportable à son entourage. L'état général est satisfaisant, T.A. 16/10, E.C.G. normal, mais il faut quand même noter une maigreur impressionnante (47 kg pour 1 m 62). La suppression des drogues tranquillisantes et hypnotiques ainsi que le relais avec la Nialamide s'effectuent sans incident. IL semble que la veille de son intervention, notre malade soit déjà plus détendue. Le 1er jour, l'état de notre opérée est satisfaisant, pas d'encombrement bronchiques, pas besoin de Péthidine. Notre malade se montre gaie, accepte très facilement l'inconfort des suites opératoires. Mais le soir du 2è jour, sa jovialité devient excessive : elle affiche une exubérance intempestive et l'on doit ramener la dose journalière à 250 mg au lieu de 500 mg. La T.A. n'a pas bougé, le 3è jour, le transit est rétabli, mais notre malade présente encore une véritable "diarrhée verbale". Les jours suivants, les perfusions étant supprimées, la posologie est alors de 150 mg par jour de Nialamide, notre patiente a retrouvé un équilibre psychique parfait, elle est calme et euphorique, et sa famille est ravie, non seulement du succès de l'intervention, mais aussi du changement profond de son humeur. Il semble que sur le plan nutritionnel, on enregistre un des meilleurs résultats, car l'appétit de la malade est stimulé, dans l'espace de huit jours, elle grossit de 2 kg, Après avoir reçu 4, 50 g de Nialamide en 7 jours, elle quitte le service, n'ayant montré aucun incident secondaire.

- OBSERVATION n° 24 -

Mme M. SIEF... 63 ans, bon état général, T.A. 15/8, obèse emphysémateuse, les épreuves respiratoires objectivent une diminution de la C.V. et surtout une $\frac{V.E.M.S.}{C.V.}$ = 40 %

Sur le plan psychique, la malade est inquiète mais pas angoissée. La cure de la hernie hiatale est pratiquée ainsi qu'une splénectomie. Dès le réveil, la malade se sent bien, souffre très peu, et sa ventilation est très peu diminuée par rapport à la normale, elle est calme et confiante. Le 2è jour, confirme l'évolution satisfaisante des suites opératoires : malade coopérante, se lève facilement, ventile bien, ne se plaint d'aucune douleur. Mais le 3è jour, environ une heure après sa perfusion de Nialamide (600 mg) on assiste à une chute tensionnelle brutale, T.A. de 15/9, chute à 10/7 avec vertiges, sueurs froides, pouls à 90 demeurant bien frappé. On perfuse rapidement du glucose hypertonique, on donne donne de l'oxygène et l'on se tient près à administrer de l'hypertensine au cas où la situation s'aggraverait. Mais les troubles s'amendent, la tension remonte à 12/7, le traitement par la Nialamide est bien entendu supprimé. Dans les jours qui suivent, la malade se sent parfaitement bien, le transit est rétabli, l'appétit retrouvé, l'évolution se montre donc dans l'ensemble satisfaisante puisque les effets bénéfiques de la Nialamide semblent se prolonger. Pourtant le chiffre tensionnel reste au dessous de la normale. Lorsque la malade nous quitte, sa T.A. n'a pas atteint son niveau habituel.

- CHOLECYSTECTOMIE -

- OBSERVATION n° 25 -

M. A. DIA... colonial de 39 ans, au passé médical et chirurgical chargé : paludisme, typhus, fièvre de Malte, amibiase, tuberculose pulmonaire et rénale, gastrectomisé en 1959 pour ulcère. C'est un cirrhotique, en mauvais état, cachectique (48 kg pour 1 m 72). D'origine espagnole, c'est un sujet anxieux et pusillanime, qui pousse des hurlements pour une simple intra-veineuse

Son bilan pulmonaire est normal, par contre, ses fonctions hépatiques sont fortement perturbées. Son E.C.G. est normal. Il est pratiqué une cholécystectomie pour cholécystique lithiasique avec anesthésie à l'hydroxydione. Il a semblé que pour la première fois la Nialamide manifeste son action thérapeutique pré-opératoire au 3è jour de traitement, en effet, dans la soirée qui a précéde l'intervention, le sujet est détendu, souriant, ne se lamente plus. Sa T.A. n'a par contre pas bougé, même après prémédication avec 100 mg de Péthidine. Le réveil est un peu long, mais calme. Les douleurs sont peu importantes, la respiration satisfaisante, le malade conscient et agréable se plaint peu et accepte facilement ses douleurs. Le 2è jour, il se lève spontanément, se montre très coopérant, les risques de délirium semblent définitivement écartés. Les jours suivants, l'exubérance méditerranéenne affole les infirmières qui ont bien de la peine à garder notre opéré sagement dans son lit. Le 4è jour, le transit est rétabli, les 6è et 7è jours, le sujet déclare avoir retrouvé un appétit perdu depuis de longs mois, douze jours après son intervention, il nous quitte, tout heureux de rentrer chez lui guéri.

- OBSERVATION n° 26 -

Mme G. FREMON... 74 ans, nombreuses crises d'angor, à E.C.G. séquelles d'infarctus ancien, malade obèse, constamment déprimée, indispose le personnel soignant par ses plaintes et récriminations incessantes, T.A. 12/7. Cholécystectomie pour cholécystite lithiasique. Il semble qu'ici encore la malade bénéficie de l'effet de la Nialamide dès la période pré-opératoire, la nuit précédant l'intervention, elle se sent plus rassurée, plus forte, et son appréhension a pratiquement disparu. 100 mg de Péthidine ne prémédication n'occasionnent aucune chute de tension anormale, l'anesthésie est facile et bien supportée chez cette obèse déjà âgée. Au réveil, la malade est souriante, ne souffre pas, ventile correctement, sa T.A. 13/8, d'emblée, elle se montre coopérante, le transit est rétabli le 3è jour, l'amélioration se poursuit sans histoires, la malade attend ses repas avec impatience, une légère tendance à l'insomnie fait baisser la dose de Nialamide à 200 mg, les 5è et 6è jours, puis

100 mg jusqu'à sa sortie le 11è jour. Le résultat est excellent si l'on veut bien considérer qu'à 74 ans les suites ont été parfaites, la malade complètement rétablie, 10 jours après une intervention sérieuse avec seulement 4 g de Nialamide pour 14 jours de traitement.

- OBSERVATION n° 27 -

M.M. MAGN... 69 ans, obèse, asthmatique et emphysémateux, suit un régime diététique depuis plusieurs années. C'est un veuf qui a reporté tout son intérêt sur les fluctuations de son état de santé. Son état psychique est le fidèle reflet du fonctionnement plus ou moins satisfaisant de son tube digestif, aussi, est-il anéanti par son hospitalisation et les perspectives de son intervention. Une cholécystectomie est pratiquée pour cholécystite lithiasique. On a observé une chute de la T.A. maxima : 17 à 13 avec conservation de la T.A. différentielle lors de la prémédication par le Dolosal, la tension est restée à 15 pendant toute la durée de l'intervention. Le 1er jour, le sujet souffre et gémit sans arrêt, 50 mg de Péthidine lui sont administrés, on observe alors de nouveau une petite chute tensionnelle sans gravité, le confort du malade est alors grandement amélioré. Le 2è jour, la métamorphose est complète, notre malade se montre "bout en train", se lève seul, respire bien, accepte perfusions avec philosophie. Le 3è jour, son transit est rétabli, il affiche une bonne humeur peut être un peu forcée et aurait tendance à vouloir accélérer le cours normal de son rétablissement. La dose de Nialamide est alors diminuée et le sujet très détendu quitte le service le 11è jour. Il faut noter les 3 derniers jours une voracité inquiétante chez un sujet qui désirait maigrir.

- OBSERVATION n° 28 -

Mme M. THER... 65 ans, en paraît 10 de plus, Histérectomie totale il y a 15 ans, séquelles de tuberculose pulmonaire. Actuellement, malade fatiguée, dolente, sans aucune volonté, accepte passivement toutes les décisions chirurgicales qui la concernent. Sa tension basse (10/5) nous fait quel-

que peu hésiter sur l'opportunité d'un traitement par la Nialamide, mais devant cette malade visiblement très déprimée, nous décidons de la traiter. La prémédication par le Dolosal ne donne aucune baisse de tension, il est pratiqué une cholécystectomie pour hydrocholécystite. Au réveil, douleurs que la malade qualifie de "très supportables", T.A. inchangée, ventilation correcte, notre opérée accepte sans difficulté aspiration et perfusion, et signale avoir rêvé toute la nuit très agréablement. Le 2è jour, le lever précoce est spontané. Il est à noter à ce propos que dans la grande majorité des cas, il a été possible de dispenser le malade d'une thérapeutique anti-coagulante grâce à la facilité du malade sous Nialamide à se mouvoir et à se lever très précocement.

Les jours suivants, la malade est calme, se montre coopérante, mais sans jovialité excessive, le transit est rétabli le 4è jour, la malade commence à s'alimenter légèrement, puis dès le 6è jour réclame une alimentation plus substantielle, cette dernière parfaitement assimilée. La malade qui pesait 58 kg à son arrivée, présentait le même poids le 13è jour, date de sa sortie, ce qui est exceptionnel après une intervention sur les voies biliaires à l'âge de 65 ans. Nous avons arrêté le traitement par la Nialamide 3 jours avant sa sortie, afin d'apprécier un éventuel retour à son état dépressif antérieur, mais jusqu'à son départ, notre malade est restée détendue et souriante, attestant les effets prolongés de notre traitement.

oOo

## RESULTATS ET COMMENTAIRES

Au terme de cette série de 28 observations, il convient :

1 - de dégager l'action thérapeutique d'ensemble de la Nialamide,

2 - d'analyser les différents effets thérapeutiques apportés par notre produit,

3 - d'examiner la tolérance du produit, de discuter la posologie, le mode d'administration prévu par notre protocole expérimental et d'apporter les correctifs qui s'imposent.

4 - enfin de commenter les effets secondaires et incidents enregistrés.

### - LES RESULTATS D'ENSEMBLE -

Nous avons attribué à chacun des effets thérapeutiques recherchés la cotation suivante :

- 0 = résultats nuls
- + = résultats moyens
- ++ = résultats satisfaisants
- +++ = résultats très satisfaisants.

Pour noter les résultats d'ensemble obtenus, nous avons fait la somme des cotations des différentes activités du produit (analgésiques, antidépressives, nutritionnelles), tout en tenant compte des effets secondaires enregistrés.

# TABLEAU RECAPITULATIF

| n° | Age du sujet | Dose totale (g) | Durée du traitem. | Type d'intervention | Effets analgésiques | Effets antidépressifs | Effets nutritionnels | Effets secondaires et incidents | Résultats d'ensemble |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 41 | 7 | 12 | V/T | ++ | +++ | +++ | jovialité excessive, rèves nombreux | T.B. |
| 2 | 70 | 6,2 | 15 | V/T | +++ | ++ | ++ | logorrhée, légère excitation | B |
| 3 | 57 | 8 | 14 | V/T | ++ | ++ | +++ | 0 | B |
| 4 | 52 | 1,6 | 4 | V/T | + | 0 | 0 | bouffées délirantes | M |
| 5 | 56 | 9 | 21 | V/T | +++ | +++ | ++ | 0 | T.B. |
| 6 | 58 | 8,4 | 21 | V/T | ++ | +++ | ++ | Chute tensionnelle transitoire | B |
| 7 | 77 | 3,2 | 9 | Co | ++ | +++ | ++ | épisode confusionnel aigu | A.B. |
| 8 | 34 | 6 | 15 | Co | + | +++ | ++ | 0 | A.B. |
| 9 | 44 | 9 | 15 | Co | ++ | +++ | ++ | légère élévation tensionnelle | B |
| 10 | 39 | 6 | 15 | Co | + | +++ | +++ | 0 | A.B. |
| 11 | 66 | 4,8 | 17 | Co | ++ | ++ | ++ | insomnies, légère chute tension. | A.B. |
| 12 | 67 | 6 | 16 | Co | +++ | +++ | ++ | 0 | T.B. |
| 13 | 69 | 5,2 | 15 | Co | ++ | +++ | ++ | 0 | B |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14 | 61 | 3,8 | 17 | G | ++ | +++ | ++ | excitation, insomnies | B |
| 15 | 68 | 5 | 15 | G | +++ | +++ | +++ | 0 | T.B |
| 16 | 63 | | | G | | | | | M |
| 17 | 24 | 5,6 | 14 | G | ++ | +++ | +++ | 0 | T.B. |
| 18 | 28 | 1,4 | 4 | G | + | 0 | 0 | excitation importante | M |
| 19 | 51 | 6,2 | 16 | P | + | +++ | +++ | 0 | B |
| 20 | 62 | 6 | 15 | G | ++ | +++ | ++ | 0 | B |
| 21 | 60 | 4,8 | 19 | G | 0 | ++ | + | Chute tension | M |
| 22 | 61 | 5,6 | 14 | H.H | ++ | +++ | ++ | 0 | B |
| 23 | 65 | 4,5 | 16 | H.H | ++ | ++ | +++ | surexcitation importante transitoire | A.B. |
| 24 | 53 | 2 | 6 | H.H | +++ | +++ | + | chute tension brutale | B |
| 25 | 39 | 4,8 | 15 | Ch | ++ | +++ | ++ | 0 | B |
| 26 | 74 | 4 | 14 | Ch | +++ | ++ | +++ | légères insomnies | A.B. |
| 27 | 69 | 5,2 | 14 | Ch | + | ++ | +++ | légère chute tensionnelle | A.B. |
| 28 | 65 | 4,2 | 12 | Ch | ++ | ++ | +++ | 0 | B |

V/T = voie thoracique. Co = Colectomie. G = Gastrectomie. P = Pancréatectomie. H.H= Hernie hiatale.
Ch = Cholécystectomie

Nous considérons que les résultats d'ensemble cotés "assez bien" correspondent à des cas qui n'auraient pu ne pas avoir reçu de Nialamide. Nous ne considérerons donc que les cas marqués "TB" et "B" comme vraiment positifs.

Le tableau récapitulatif suivant montre donc 18 bons et très bons résultats, soit environ 64 %.

En ce qui concerne les observations où les résultats sont mauvais, ce sont les 4 observations n° 4, 16, 18 et 21 où il fallut stopper le traitement à cause d'incidents secondaires sérieux. Pour l'observation n° 16, le cas est spécial puisque c'est le décès du malade étranger à notre thérapeutique qui arrêta notre expérimentation.

- ANALYSE DES DIFFERENTS EFFETS THERAPEUTIQUES APPORTES PAR LA NIALAMIDE

A - EFFETS ANALGESIQUES :

Nous avons considéré comme de mauvais résultats :

- tous ceux où de la Péthidine a dû être prescrite même à faible dose, nous n'avons jamais eu à dépasser 50 mg au cours de la 1ère journée post-opératoire. Ces cas sont au nombre de 6 et ne représentent donc que 20 % des cas.

- ceux où une complication pulmonaire a été observée, car, nous pensons qu'un encombrement bronchique est dû dans la grande majorité des cas à des douleurs lors des mouvements respiratoires limitant considérablement ces derniers. Dans 4 observations, des complications pulmonaires ont été à déplorer, soit 14%.

- enfin, ceux où l'agitation et l'état du malade n'a pas permis de juger de l'activité analgésique du produit, soit 10 % des cas.

Au total, on peut considérer que les effets analgésiques sont excellents dans 57 % des cas.

Les avantages d'une bonne analgésie post-opératoire sont, outre celui d'être agréable au malade, de se dispenser dans certains cas d'une thérapeutique anti-coagulante, grâce à la mobilisation, au lever précoce et spontané des sujets ne souffrant pas. Dans notre expérimentation, les médications anti-coagulantes ont été très réduites et nous n'avons eu à déplorer aucun accident thrombo-embolique.

Il reste à déterminer à quel niveau se produit l'action analgésique. Dans la majorité des cas, nous avons observé un certain parallélisme entre les effets analgésiques et anti-dépresseurs du produit. Nous avons donc la quasi certitude que les effets anti-dépresseurs de la Nialamide suppriment l'élément dominant de la douleur qui est l'angoisse. Donc, effet analgésique par suppression de la composante psychogénique de la douleur. Mais il n'est pas impossible qu'il s'y surajoute un effet analgésique propre dont le niveau d'action reste à déterminer. Le grand intérêt de l'analgésie par la Nialamide sur les analgésiques classiques est que ces derniers ont tous des effets neuroleptiques importants entraînant somnolence, apathie, apragmatisme, tandis que la Nialamide est analgésique et psychoanaleptique.

B - EFFETS ANTIDEPRESSIFS :

Il est certainement un peu arbitraire de dissocier les effets antalgiques des effets antidépressifs, car on a vu au paragraphe précédent la composante anxieuse de la douleur, et l'on ne peut s'empêcher d'évoquer l'importance de la douleur dans tous les états dépressifs. Toujours est-il que c'est l'activité anti-dépressive qui nous a donné les résultats les plus spectaculaires au cours de notre expérimentation : 70 % de cas franchement positifs.

Ce sont essentiellement les petits déprimés, les principaux bénéficiaires de notre thérapeutique, ceux chez qui on redoute une dépression réactionnelle importante, les psychasténiques sont également des sujets de choix mais à un moindre degré, par contre notre expérimentation nous a montré aux

observations n° 4, 7, 18 et 21 qu'il est à déconseiller dans l'accès mélancolique notamment dans sept observations, on constate des inversions thymiques ou le virage de l'état mental est plus ou moins brutal, il semble que ceci est dû à une posologie excessive puisque dans 6 cas sur 7, la diminution de la posologie a tout fait rentrer dans l'ordre.

La Nialamide est un anti-dépresseur, mais surtout un énergisant, les symptômes psychopathiques sont améliorés par l'intermédiaire d'une récupération physiologique. Cette amélioration physiologique est à la base de l'activité psychoanaleptique du produit, c'est pourquoi il est difficile de séparer les effets anti-dépressifs des effets nutritionnels.

C - EFFETS NUTRITIONNELS -

Pour juger de leur réalité, nous avons comparé le nombre de jours post-opératoires des malades sous Nialamide et celui habituellement enregistré pour des interventions identiques chez des malades non traités. Dans l'ensemble, pour 15 jours d'hospitalisation, nos opérés ont gagné de 2 à 3jours. D'autre part, l'appétit a été rapidement récupéré dès l'arrêt des perfusions. La reprise pondérale fut très nette, surtout chez 8 de nos malades. Grâce à cette stimulation de l'appétit, le malade prend conscience de possibilités énergétiques nouvelles, d'où, surtout en fin de traitement où les doses sont faibles, amélioration concomitante de son état mental.

- TOLERANCE - DISCUSSION DE LA POSOLOGIE ET DU MODE D'ADMINISTRATION - CORRECTIFS A APPORTER DANS UN BUT DE MEILLEURE UTILISATION :

- Tolérance :

Dans l'ensemble le produit fut parfaitement toléré, tant au point de vue local, (aucune irritation veineuse lors des perfusions) que générale (aucune perturbation rénale ne fut observée). Nous examinerons au chapitre suivant les

effets secondaires enregistrés. Il ressort de notre tableau général récapitulatif que, dans l'ensemble notre posologie de 10 mg/kg/jour fut excessive dans treize observations. Il semblerait donc que 5 mg/kg/jour serait préférable puisque dans dix cas la moitié de la posologie initiale pour la poursuite du traitement, nous donna entière satisfaction. Pour les dix premières observations : 400 mg en 48 h. ont été utilisés en pré-opératoire, nous avons observé alors un temps de latence très souvent de 24 à 48 h. Nous avons donc décidé de donner 600 mg, à partir de la 11ème observation, les trois jours précédant l'intervention. Le temps de latence fut alors beaucoup plus court, en général, dès la fin de la première perfusion, et même, dans quatre cas, les effets de la Nialamide se firent sentir dès les heures précédant l'intervention. Chez ces sujets, les prémédications par 100 mg de Péthidine ne donnèrent lieu à aucun incident grave.

- EFFETS SECONDAIRES ET INCIDENTS :

1 - Ce sont surtout des incidents psychiques qui furent les plus nombreux. Ils vont de la légère surexcitation avec insomnies, jovialité excessive, logorrhée, jusqu'à l'accès maniaque ou à l'épisode confuso-onirique. Sur 9 cas, nous avons enregistré 4 cas où les troubles furent importants et 5 cas mineurs où l'on notait tout au plus une exubérance quelque peu anormale.

Les effets secondaires parfois fâcheux sont dus, d'une part à une posologie excessive, d'autre part, pour les cas sérieux, à une mauvaise sélection des sujets sur le plan psychique. L'observation n° 7 nous montre par-exemple que l'accès mélancolique aigu est une contre-indication formelle à l'emploi du Nialamide. Il faut cependant souligner que dans tous les cas, l'arrêt du traitement ou sa diminution a fait rapidement disparaître les troubles. Nous devons mettre à part l'observation n° 18 où l'agitation violente de notre malade, difficilement calmée par des cocktails lytiques puissants, n'était pas due à un délirium malgré les antécédents éthyliques certains.

Il est difficile d'incriminer la Nialamide pour deux raisons :

- la première est que la dose de 1,4 g semble insuffisante à déclencher de tels troubles,

- la seconde est que dans toutes les autres observations, l'arrêt du traitement avait obtenu la cédation rapide des phénomènes d'agitation, ce qui ne fut pas le cas ici.

2 - Les baisses brutales et importantes de la tension artérielle constituaient dans une certaine mesure le risque majeur de notre expérimentation. Nous n'avons enregistré que 5 chutes tensionnelles dont 3 furent transitoires. Ces hypotensions portaient à la fois sur la maxima et la minima, respectant la différentielle. Elles se produisirent environ 1 à 2 heures après la perfusion de Nialamide, en général au début du traitement. Elles furent peu importantes et toujours sans gravité, ne nécessitant aucune drogue hypertensive. Dans trois cas, la diminution ou l'arrêt du traitement assura rapidement un retour à la normale, dans deux cas, la remontée fut lente et progressive. A aucun moment, elles n'eurent d'effets facheux sur les suites post-opératoires des malades. Il est intéressant de noter pour l'observation n° 27, l'apparition d'une hypotension lors de la prémédication par la Péthidine, l'anesthésie, par ailleurs fut sans complication.

Il nous faut citer, par souci de rigueur expérimentale, une légère élévation tensionnelle transitoire dans l'observation n° 9, cette dernière n'ayant aucune signification particulière.

oOo

# CONCLUSION

Nous nous étions proposé, au début de cette étude, d'expérimenter la Nialamide par voie parentérale chez vingt huit opérés digestifs. Cette I.M.A.O. possède des propriétés analgésiques antidépressives et stimulatrices des fonctions nutritionnelles de l'organisme indéniables. Ces propriétés nous ont semblé s'adapter parfaitement aux problèmes post-opératoires posés par nos malades ayant subi une intervention digestive par voie abdominale ou thoraco-abdominale.

Les résultats se sont avérés dans l'ensemble satisfaisants et nous avons pu vérifier par notre expérimentation que nos malades ont effectivement bénéficié des avantages apportés par les différentes activités de notre produit.

- Action analgésique :

Elle fut indiscutable dans plus de la moitié des cas,

- améliorant le confort post-opératoire de nos opérés,

- facilitant les mouvements respiratoires, la toux et l'expectoration, évitant dans bien des cas complications pulmonaires et insuffisance respiratoire aiguë,

- permettant une reprise plus aisée et plus rapide du transit en supprimant les crises de gaz souvent douloureuses,

- aidant au lever précoce et à la mobilisation plus facile des malades, restreignant ainsi l'emploi des médications anti-coagulantes,

- ayant surtout l'énorme avantage sur les autres drogues analgésiques, d'une part de ne pas déprimer la respiration, d'autre part de ne pas posséder une action sédative néfaste chez l'opéré, entraînant somnolence, apathie et absence totale de coopération.

- Action antidépressive et stimulatrice des fonctions nutritionnelles.

Elle fut supérieure à l'action analgésique et très nettement positive dans 65 % des cas, le produit agit directement sur le psychisme des malades qui deviennent calmes, confiants, euphoriques et indirectement par ses propriétés dynamogéniques remarquables : stimulant l'appétit, favorisant la reprise pondérale, supprimant l'asthénie physique de l'opéré qui se sent "récupérer" et raccourcit ainsi sa durée d'hospitalisation.

En regard de ces nombreux avantages suscités, les inconvénients furent dans l'ensemble mineurs, la tolérance tant générale que locale, fut bonne, les incidents psychiques et tensionnels observés furent toujours sans gravité, et dûs principalement à une posologie excessive.

Il apparaît donc que la Nialamide est un produit dont l'administration post-opératoire est d'un intérêt certain. Depuis notre expérimentation, de nombreuses publications ont relaté un certain nombre d'accidents, rarement mortels, survenus lors de l'administration de certaines drogues (vasopressives ou opiacées) après un traitement prolongé par les I.M.A.O. Il se pose alors le problème d'une anesthésie pour une réintervention après traitement par la Nialamide. Il nous est difficile de répondre d'une manière catégorique à cette question, nous dirons simplement :

- d'une part que notre traitement fut de courte durée et les doses administrées dans l'ensemble modestes,

- d'autre part que dans plusieurs observations les effets du produit se sont manifestés dès la période pré-opératoire et qu'au cours des prémédications et anesthésies qui suivirent aucun incident ne fut à déplorer.

Malgré cela, dans le cadre de l'application pratique et étendue d'un tel traitement, nous croyons nécessaire d'inciter d'éventuels utilisateurs à une sage prudence.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. BAUMANN

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE


AMEROSI

La claudication d'effort dans les artériopathies des membres inférieurs. Son traitement par le Niamide
Extrait du Sud Médical et Chirurgical n° 2518 - juillet 1965
pages : 12378-9

ARCHIMBAUD et CHANELIERE

L'emploi du Niamide en chirurgie urinaire
Lyon Médical n° 11 1963, p.559

BAKOUCHE, RUFF et STORA

Etude expérimentale du Niamide. Indications nouvelles
Extrait de la Clinique n° 606, avril 1965

BEECHER

Measurement of subjective responses
Oxford Univ. Press. New York 1959

BLACKWELL

Hypertensive crisis due to monoamine oxidase inhibitors
Lancet 1963, 2, p. 849-851

BLACKWELL et MARLEY

Interaction between cheese and mono amine oxidase inhibitors in rate and cats
Lancet 1964, 1, p. 530-531

BONNEFOY et JAKUBOWICZ

L'emploi du Niamide en oto-rhino-laryngologie
Lyon Médical, n°16, p. 1023, 1962

BONNET, MONTIBERT, LEQUIN et Mme DIDIER LAURENT

Emploi du Niamide en Ophtalmologie
Extrait du Lyon Médical du 1er novembre 1964, p. 925 à 934

BOUDIN et LAURAS

Quelques observations illustrant les dangers des antidépresseurs I. M. A. O.
Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris, 1965, 116, n°5, p. 479-486

BROMAGE

Spirometry in Assesment of analgesia after abdominal surgery-
Brit. Med. Journal p. 589-593, 1955

C. BROWNLEE, W. WILLIAMS

Potentiation of amphétamine and péthidine by IMAO
The lancer 23 march 1963, p. 669

BUGARD

Le Niamide dans le traitement d'états dépressifs ou domine l'asthénie
Extrait de la Presse Médicale (71è année, n° 6, 2 février 1963
pp. 281-2

BUGARD

Fatigue chronique et anti-dépresseurs
Le Concours Médical 8 - 1 - 1966, 88-2

CAHN et HEROLD

Effets cardio-vasculaires comparés des I. M. A. O.
Chémothérap. Suisse, 1962, 4, p. 262-296

CASTRO

Utilidad de la Nialamida en los enfermos cancerosos
Médicine y ciencos afines. Colombia 5, 11, 1960

COLE

Thérapeutic efficacy of antidepressant drugs
J. Amer. Med. Assoc. 1964, 190, p. 448-455

Colloque - L'analgésie post-opératoire
Cahiers d'Anesthésiologie T. 8, n°1, p. 31-94, 1960

Colloque International - Subs. I.M.A.O. en médecine interne
Chemothérapie, 1962, 4, p.68-359

G.C. COOK et coll.

Jaundice and its relation to therapeutic agents
The Lancet 1965, n°7378, p.175

COOPER, CHURCHILLE, MAC NEIL et OVERHALT

Hypoxie - Insuffisance respiratoire. Interventions abdominales
Congrès de Chirurgie, Paris 1965, T.I

CORMARY

Utilisation de la Nialamide parentérale dans le traitement des états dépressifs réactionnels ou névrotiques
Extrait du Lyon Médical n° 15, 10 avril 1966

A.H. CRISP et coll.

Three amino oxidase inhibitor drugs un the treastment of depression
The lancet 7 janv. 1961, p.17

P.J. DALLY

Comparison of antidépressant drugs in depressive illnes
The lancet 1961, 75-17

DAVEZ et coll.

Hypotension and mono amino oxidase inhibitors
Themotherapie. Suisse 4, p.314-328, 1962

DELAY

Nouveau mode d'utilisation d'un IMAO anti-dépresseur (Nialamide) - Prépublication, mai 1962, Paris

DUBOIS et coll.

Essai de traitement des états dépressifs par le Nialamide parentéral
Annales Médico-Psychologiques, 1964, 122,2,n°5, p.753-765

FABRE, MOTTIRONI, LINDHEIMER

Le traitement des douleurs ischémiques des membres inférieurs par le Nialamide
Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1961, 91, n° 7, p.214-216

FERRET

Essai d'I. MA. O. dans la douleur des cancéreux (Niamide)
Thèse Montpellier, 1961

FINGER

Biochemical Aspects of the action of Nialamide
Fed. Proc. 1960, 19, p. 273

E. FOURNIER

Intoxications par thypoleptiques et tranquilisants
Gazette Médicale 1964-71, p. 2858

FREDERIKSSON

Etude sur la toxicité du Nialamide (Symposium sur le Niamide,
Stockholm, 1965, Médical Research Pfizer International 1962

FREILINGER

Schmerzbeckämpfung beim gekreuzten Brucken lappen
Der Chirurg. 34, 3, p. 108-111, 1963

M. GAULTIER et coll.

Quelques problèmes thérapeutiques posés par les Associations
Médicamenteuses au cours des intoxications aiguës.
Thérapie 1963, XVIII, 1051

GIGNOUX et LAPICOREZ

Le Nialamide parentéral en oto-rhino-laryngologie
Extrait du Lyon Médical n° 48, 28 novembre 1965

GILLHESPY, CECCHI et FERRARIS

Le Niamide en Rhumatologie
Extrait du Sud. Med. et Chirurg. n° 25011, 1964

F. S. GLAZENER et coll,

Pargyline, cheese and acute hypertension
J. A. M. A., 1964, 188, 754

GOBY et RAY

Le Niamide dans le traitement des troubles de la castration chez
la femme.
LYON Médical n° 40, 6 octobre 1963, pp. 579 à 586

GOLDBERG

Mono amino oxidase inhibitors adverse reactions and possible
J. A. M. A. 1964; 190, p. 456-462

GORDONOFF et KUPPER

Uber die analgetischen Wirkungen von Mino amino oxydase
Hemmern Med. Exp. Suisse, 1962, 7, p. 201-204

GOULON, RAPIN, DUPAS et coll.

Hémiplégie gauche récidivante secondaire à une hypotension orthostatique médicamenteuse par I. M. A. O. chez un malade atteint de sténose de la carotide interne à son origine. Guérison par endartériectomie et arrêt de l'I, M. A. O.
Presse Med. 1964, 72, p. 2753-2757

HELMER

Le Nialamide en Chirurgie
J. Soc. Scien. Med. Lisboa 123, 377, suppl. nov. 1959

HENNETIER

Les accidents cardiovasculaires des I. M. A. O.
Feuillets du Prat. 1965, 247, p. 283-288

HORWITZ, LOUENBERG, ENGELMAN et SJOERDSMA

Mono amine oxydase inhibitors, tyramine and cheese.
J. Amer. Med. Assoc. 1964, 188, p. 1108-1110

HOUBRON

Niamide et Gynécologie, Utilisation du Niamide dans le traitement de la dysménorrhée
Vie Médicale n° 42, p. 83

HUGUES

L'imipramine utilisée comme Antalgique majeur en cancérologie
Presse Med. 71, n°21, p. 1073, 1070 (1963)

ISEMEIN, ACQUAVIVA et PIERRON

Le Niamide en rhumatologie
Extrait du Sud Médical en Chirurgical n° 2511, décembre 1964, p. 11936/38

JOSEPH et BERKMAN

Complications oculaires dues aux I. M. A. O.
La Presse Médicale 72, n°28, 5 juin 1965, p. 1627-1629

KALT

Névrite optique bilatérale à début brutal chez un tabagique intoxiqué par un I. M. A. O.
Société d'ophtalmologie de Paris 20 mars 1965
La Presse Médicale T. 73, n°27, 29 mai 1965, p. 1595

C. KOUPERNIK

Traitement des dépressions
Le Concours médical 1964, 82,26

KRAKOWSKI

Efficacy and safety of I. V. Nialamide in treastment of depressive symptomes
Disease of nervous system : 434-9, juiliet 1963

KRAMMER

Die bedeutung des Niamide inder behandlung des Krankheiten des rheumatischen formen Kreises
Wien Med. WSCHR 1961, 21, p. 353

C. LABRAM

Les accidents thérapeutiques des médications psychotropes
Le Concours Médical 1964, 86, 51-7,286

LAMPHIER

The evaluation of Nialamide in post operative depressive states
Clinical Medicina 1963, 70, p. 1467-1476

D. LAPLANE

L'utilisation pratique des médicaments antidépressifs
La Revue du Praticien 1964, T. XIV, n° spécial p. 184

LASSNER

L'analgésie post-opératoire
Cahiers d'anesthésiologie Tome 14, n° 2, 1966, p. 215-235

A. LAURAS

La chimiothérapie antidépressive. Inconvénients limites et dangers
Le concours médical 1964-40, 5413

LEKIEFFRE

Les I. M. A. O.
Mouvement thérapeutique 1964, n°9, p. 311

LEVY

Dérivés des hydrazides et Hydrazines inhibiteurs de la monoamino-oxydase. Mécanismes évoqués pour justifier leurs effets pharmacologiques.
Actual. Pharm. France, 1961, n°14, p. 125-174

LEVY et MICHEL-BER

Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets cliniques spécifiques et secondaires des IMAO
Actual. Pharma. 18è série 1965, p. 241-284

MAGNENAT et FASEL

Etude de l'action d'un IMAO (Nialamide sur l'ammoniémie normale et pathologique
Revue Internationale hépatol. 1962, n°18, p. 715-724

MARAMBAT et VIGNE

Utilisation de la Nialamide dans les arthroses douloureuses
Extrait de l'information thérapeutique n° 3, tome IV, Mars 1960, p. 34 à 37

MARCILLAC (de) et coll.

Acao de Nialamide en algias cancerosas
J. Brasileiro med. 1960, n°3, p. 483

MASSON

Clinical assessment of analgésic Drugs.
Anesthésia 1962, vol 17, n°4, p. 411-418

MIRAILLET et VAUTERIN

Le Nialamide dans les états dépressifs
Lyon Med. n° 10, 1962

MORETTI et STAEFFEN

Un nouvel IMAO, le Niamide, son essai en médecine interne
Semaine des Hôpitaux 1961, n°37, p. 989

MOUQUIN et MILOVANOVITH

Contribution à l'étude clinique et expérimentale en cardiologie de la Nialamide
Presse Med. 1962, 70, 1189

MUZZULINI et PRATESI

Effeti clinici di un nuovo mono amino ossidaco inhibitore Nialamide
J. Soc. Cie. Med. Lisboa 123

H. NATOF

Cheese and mono amine oxidase inhibitors. Interaction in anae thetesed cats
The Lancet 7 march 1964, p. 532

NISTRI-GERMANO-SGAMBATI

Traitement du syndrome dépressif par le Nialamide parentéral à fortes doses.
La clinica thérapeutica, vol 26, 6 p. 498, 516, 1963

H. NYMARK, I. MULLER-NIELSEN

Réactions due to the combination of mono amino oxydase inhibitors with thymoleptics, pethidine, or methyl amphétamine
The Lancet 7 sept. 1963, p. 524

OULES et CABAZON

Traitement des états dépressifs par le Niamide intraveineux
Extrait du Toulouse Médical 65è année n° 10, décembre 1964
p. 1298-1302

PASCHETTA et ABBES

Résultats comparés des médicaments de la douleur en cancérologie
NICE MEDICAL n° 1, 1963 (27-29)

M. PERRAULT

I. M. A. O. et apports alimentaires
Entretiens de Bichat 1964, Thérapeutique p. 88

PERRAULT et SIMON

I. M. A. O. et ses inhibiteurs
Rev. Prat. 1964, 14, p. 329-346

PERRAULT et SOLIGNAC

Les effets secondaires des I. M. A. O.
VIIè Congrès International Thérap. 1961, p. 347-364, Edt. Médecine et Hygiène, Genève

PERRIN

La Nialamide dans les séquéoles des traumatismes craniens
Extrait du Lyon Médical 28 février 1965, p. 639 à 645

PLAGET et GROS

Essai clinique du Niamide en O. R. L.
Extrait du Lyon Médical du 1er novembre 1964, p. 919 - 923

PIET et FIZ

Le Niamide dans la préparation à l'acte opératoire et en gynécologie
Extrait de Gynécologie Pratique n° 5, 1965, tome XVI

POMMATAU - REVILLARD et GIGNOUX

Indications du Nialamide en Cancérologie
Lyon Med. 1962, n°16, p. 1011

POROT, GIRARD, COUDERT et LAJOINIE

Etude expérimentale du Nialamide injectable dans les états dépressifs.
Extraits des Annales médico-psychologiques T. I. 1966, n° 3, p. 407 à 411

PRICE

The use of Nialamide in managelebt of pain in cancer arthritis and other diseases
J. Soc. Scien. Med. Lisboa 1959, p. 337, 123

PROUX et TOUBIANA

Antalgique et antidépressif : le Nialamide en cancérologie
Intérêt de la voie parentérale
Extrait de la clinique n° 607, Mai 1965

ROWE et coll.

Pharmacological studies with Nialamide, a new antidépressant agent.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 101, p. 832

SAMELA-ACQUIVIVA

Effets cliniques d'un nouvel I. M. A. O. (Nialamide) en chirurgie
Minerva Chirurgica 1961, Turin n° 4, p. 237-239

SCHNEIDER et coll.

Pharmacological considération on Mono amino oxydase inhibition as a therapeutic principle
J; Soc. Cien. Med. Lisboa, 1959, supplé. Nov. 123, p. 43

SHIMAMOTO, ISHIOKA et FUSITA

Antithrombotic effect of mono amino oxydase inhibitir (Nialamide). Comparison with protrom binopenic anticoagulants
Circ. Res. 1962, b 10, 647-657

SOURDILLE

Névrites optiques toxiques par I. M. A. O.
Médicale de France, T. 72, 25 avril 1965, pp. 1629-1632

STEPANTSCHITZ

Résultats obtenus avec le Nialamide dans les affections malignes
Wien Medizinische Wochenschrift 110, p. 977-1960

SUTTER, BARDENAT, PELICIER et PASCALIS

Remarques sur l'action antidépressive du Nialamide
Extrait des Comptes Rendus du Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes, Lille 27 juin - 2 juillet 1960

TAILLEUR

Les problèmes posés à l'anesthésiologistes par l'emploi des médicaments IMAO
Cahiers d'anesthésiologie, tome 14, n° 4, juin 1966

TOMKIEWICZ

Effets secondaires de thérapeutiques par les IMAO
Encyclopédie médico-chirurgicale de Psychiatrie 1965

VIDAL G. et B.

Essai de Nialamide parentéral en pratique psychiatrique
Vie Médicale fev. 1964, p. 345è363

VINEL

Essai du Niamide en Rhumatologie - Etude clinique de 62 cas
Extrait de Rhumatologie 1964, Tome XVI, p. 77-80

VOURCH

Mode d'action et classification des agents antihypertenseurs
Incidence clinique - Cahiers d'anesthésiologie 1965, 13

WALCHER

A clinidad study on the analgesic effect of Nialamide
J. Soc. Cien. Med. Lisboa 123, 439, suppl. nov. 1959

ZANIBELLI et PRIVITERA

Premiers résultats thérapeutiques avec le Nialamide parentéral dans les états dépressifs.
Gazetta internazionale di midicina e chirurgia vol LXVIII n° 7, 1963

ZELLER

Mono amine and polyamine analogues 1963 a, 2, 53-78
Editions Horchster R. M. et Quastel J. H. Academic Press N. Y. et Londres

oOo

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62